

Aus der IV. Medizinischen Klinik der
Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Verbesserung des
Ernährungszustands bei Patienten mit
Leberzirrhose nach Implantation eines
transjugulären intrahepatischen
portosystemischen Stent-Shunts
(TIPS)**

Zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

An der Medizinischen Fakultät der Charité

von Deborah Patricia Gebhardt

Professor Dr. Dr. med. h.c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Plauth

2. Prof. Dr. med. G. Gerken

3. Prof. Dr. med. B. Wiedenmann

eingereicht: 04.04.2000

Datum der Promotion: 24.11.2000

Meinen Eltern Ingrid und Axel Gebhardt

Inhaltsverzeichnis

| | |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 5 |
| EINLEITUNG | 7 |
| Malnutrition, Mangelernährung | 7 |
| Ernährungszustand | 8 |
| Körperzusammensetzung | 8 |
| Energiestoffwechsel | 10 |
| Fragestellungen | 13 |
| Hauptfragestellung | 13 |
| Nebenfragestellungen | 13 |
| PATIENTEN | 14 |
| Kontrollgruppe | 15 |
| METHODEN | 16 |
| Körperzusammensetzung | 16 |
| Körpergewicht und BMI | 16 |
| Lean body mass (LBM) | 17 |
| Körperzellmasse (Body cell mass, BCM) | 18 |
| Muskelmasse | 21 |
| Fettmasse | 22 |
| Energiestoffwechsel | 23 |
| Ernährung | 26 |
| Leberfunktion | 27 |
| Nierenfunktion | 27 |
| Schilddrüsenfunktion | 28 |
| Glukosetoleranz | 29 |
| Hepatische Enzephalopathie und psychometrische Tests | 30 |
| Darmpermeabilität | 32 |
| Statistische Datenanalyse und Darstellungsweise | 35 |

| | |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| ERGEBNISSE | 36 |
| Körperzusammensetzung | 36 |
| Körpergewicht und BMI | 36 |
| Lean body mass (LBM) | 37 |
| Körperzellmasse (BCM) | 38 |
| Muskelmasse | 44 |
| Fettmasse | 47 |
| Energiestoffwechsel | 48 |
| Ernährung und Energiebilanz | 53 |
| Kalorien- und Nährstoffaufnahme | 53 |
| Energiebilanz | 55 |
| Leberfunktion | 56 |
| CHILD-PUGH-Score | 56 |
| Teilfunktionen | 56 |
| Nierenfunktion | 61 |
| Schilddrüsenfunktion | 63 |
| Glukosetoleranz | 65 |
| Hepatische Enzephalopathie und psychometrische Tests | 67 |
| Darmpermeabilität | 71 |
| DISKUSSION | 75 |
| ZUSAMMENFASSUNG | 97 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 98 |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 106 |
| TABELLENVERZEICHNIS | 109 |
| DANKSAGUNG | 110 |
| EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG | 111 |

Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)

| Kürzel | Begriff | Engl. Bezeichnung |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
| α | Phasenverschiebungswinkel | |
| γ -GT | Gammaglutamyltransferase | |
| AFA | Arm fettfläche | Arm fat area |
| AIT | Arbeitsinduzierte Thermogenese | Activity induced thermogenesis |
| ALAT | Alaninaminotransferase (=GPT) | |
| AMA | Armmuskelfläche | Arm muscle area |
| ANV | Akutes Nierenversagen | |
| AP | Alkalische Phosphatase | |
| ASAT | Aspartataminotransferase (=GOT) | |
| ATP | Adenosintriphosphat | |
| BHF | Bizeps-Hautfalte | |
| BIA | Bioelektrische Impedanzanalyse | |
| BCM | Körperzellmasse | Body cell mass |
| BLS | Bundeslebensmittelschlüssel | |
| BMI | Körpermassenindex | Body mass index |
| BMR | Grundumsatz | Basal metabolic rate |
| BZ | Blutzucker | |
| C H ₂ O | Freie Wasserclearance | |
| c | Korrekturfaktor der Armmuskelfläche | |
| CHE | Cholinesterase | |
| D | Körperdichte | |
| D (REE _{HB} - REE _{KALO}) | Differenz von geschätztem und gemessenem Ruheumsatz | |
| DIT | Diätinduzierte Thermogenese | Dietary induced thermogenesis |
| EBIS™ | Ernährungsinterview EBIS™ | |
| ECF | Extrazelluläre Flüssigkeit | Extracellular fluid |
| ECM | Extrazelluläre Masse | Extracellular mass |
| ECS | Feste extrazelluläre Bestandteile | Extracellular solids |
| FE Na | Fraktionelle Natriumextraktion | |
| FFM | Fettfreie Masse | Fat free mass |
| fT ₃ | Freies Trijodthyronin | |
| fT ₄ | Thyroxin | |
| HE | Hepatische Enzephalopathie | |
| ICF | Intrazelluläre Flüssigkeit | Intracellular fluid |
| IG | Ideales Körpergewicht | |
| KG | Körpergewicht | |

| Kürzel | Begriff | Engl. Bezeichnung |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| KH | Kohlenhydrat | |
| KP | Kreispunktionstest | |
| LBM | Magermasse | Lean body mass |
| LNT | Liniennachfahrttest | |
| MAC | Armumfang an der Mitte des Oberarms gemessen | mid arm circumference |
| Np RQ | Respiratorischer Quotient, der die aus der Proteinoxidation gewonnenen Kalorien nicht berücksichtigt | Non- protein-RQ |
| NSAR | Nicht-steroidale Antirheumatika | |
| oGTT | Oraler Glukosetoleranztest | |
| OR | Oxidationsrate | |
| PEM | Protein- Energie- Mangelerkrankung | Protein energy malnutrition |
| R | Resistenz | |
| REE | Ruheumsatz | Resting energy expenditure |
| REE _{KALO} | Istwert des Ruheumsatzes | |
| REE _{HB} | Sollwert des Ruheumsatzes | |
| RQ | Respiratorischer Quotient | |
| SCF | Subskapuläre Hautfalte | |
| SIF | Suprailiakale Hautfalte | |
| Sle MR | Schlafumsatz | Sleeping metabolic rate |
| TBP | Kaliumgehalt des gesamten Körpers | Total body potassium |
| TBW | Ganzkörperwasser | Total body water |
| TEE | 24-h-Energieverbrauch, Gesamtumsatz | Total energy expenditure |
| THF | Trizeps-Hautfalte | |
| FM | Fettmasse | Fat mass |
| TIPS | Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt | |
| TSH | Thyroidea stimulierendes Hormon | |
| UN | Stickstoffausscheidung | |
| VCO ₂ | CO ₂ -Produktion | |
| VO ₂ | O ₂ -Produktion | |
| Xc | Kapazitiver Widerstand | |
| Y | Herstellerkonstante der BIA | |
| Z | Impedanz | |
| ZST | Zahlensymboltest | |
| ZVT-A bzw. B | Zahlenverbindungstest A bzw. B | |

Einleitung

Zwischen Leber und Ernährung herrscht eine gleichermaßen enge wie komplexe Beziehung. Durch ihre Lokalisation zwischen portalvenösem und systemischem Gefäßbett kann die Leber ihre Funktion als zentrales Stoffwechselorgan des Körpers wahrnehmen, wobei sie zugleich auch ein Speicher für Makro- und Mikronährstoffe ist und den Ernährungszustand des Körpers mitbestimmt. Darüberhinaus wird auch eine Rolle der Leber in der Regulation der Nahrungszufuhr [1] vermutet. Damit wird verständlich, daß bei einer dauerhaften Beeinträchtigung der Leberfunktion mit einer Verschlechterung des Ernährungszustands zu rechnen ist. Die Leberzirrhose stellt dabei die gemeinsame, irreversible Endstrecke von mehreren chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese dar, an deren Folgen in Deutschland jährlich mindestens 40.000 [2] Menschen versterben. Hauptursache der Zirrhose ist in der BRD in 80 % der Fälle ein Alkoholabusus, die Zahl der Alkoholkranken wird auf mehr als 2 Millionen geschätzt.

Malnutrition, Mangelernährung

Eine Mangelernährung bzw. Malnutrition läßt sich in einer hohen Prävalenz bei Zirrhoseerkrankten finden [3, 4, 5]. Lautz et al. [3] fanden bei 65% der Patienten eine Proteinmalnutrition. Die Autoren differenzierten dabei zwischen kwashiorkorartiger, marasmusartiger und kombinierter Proteinmalnutrition. Bei der kwashiorkorartigen Form liegt ein durch Ödemausbildung scheinbar normales Körpergewicht bei einer verringerten Plasmaalbuminkonzentration vor, dies war bei 22% der in der Studie untersuchten Patienten der Fall. Die marastische Form fanden Lautz et al. bei 11% der Patienten, diese Form ist charakterisiert durch ein klinisch auffällig verringertes KG. Am häufigsten war jedoch die Kombination aus beiden, welche bei 32% der untersuchten Patienten zu finden war. Da bei Leberzirrhose also meist eine Kombination von quantitativer (marasmusartiger) und qualitativer (kwashiorkorartiger) Mangelernährung vorliegt, ist es besser, hier von einer Protein-Energie-Malnutrition (PEM) zu sprechen. Merli et al. fanden [4] eine Prävalenz der PEM von 20% bei kompensierter und bis zu 60% bei dekompensierter Zirrhose. Die PEM wird jedoch bei einem großen Teil der tatsächlich mangelernährten Patienten nicht erkannt [5]. Die Pathogenese der Proteinmalnutrition ist multifaktoriell: Maldigestion und -absorption (durch die portale Hypertension bedingte exsudative Enteropathie; Pankreas- und Gallensäureninsuffizienz) und verringerte Nahrungsaufnahme aufgrund von Anorexie und Leberdysfunktion bei -fakultativ [6]-gesteigertem Proteinkatabolismus und insuffizienter hepatischer Proteinsynthese [7]. Bei Zirrhotikern ist die Mangelernährung in ihrem Schweregrad mit dem Krankheitsstadium korreliert, die Häufigkeit steigt von 20% im Stadium CHILD A auf > 60 % im Stadium CHILD C [4]. Sie ist aber unabhängig von der Ursache der Zirrhose [3, 4] und trägt zur weiteren Verschlechterung der Leberfunktion bei [8]. Durch Ernährungstherapie kann bei Zirrhosepatienten die Leberfunktion und die Prognose verbessert werden [9, 10, 11]. Eine Mangelernährung ist bei diesen Patienten mit einer erhöhten Letalität [12], einem häufigeren Auftreten von Komplikationen wie therapierefraktärem Aszites [3] und einer schlechteren Prognose nach Lebertransplantation [13]

verbunden. Die Mangelernährung äußert sich in einer Veränderung der Körperzusammensetzung mit einem in der Frühphase klinisch schwer faßbaren Verlust von Muskel- und Körperzellmasse sowie auch der Fettmasse [4]. Damit wird die Frage des Ernährungszustands und der Körperzusammensetzung zu einem zentralen Thema in der Behandlung der Leberzirrhose. Als Ausgangs der 80er Jahre in Deutschland die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPS) als therapeutische Alternative zu den verschiedenen konventionell-operativen portokavalen Shuntverfahren etabliert wurde, machten bald mehrere Untersucher die Beobachtung, daß sich der Ernährungszustand der Patienten nach dem Eingriff verbesserte [14, 15]. So berichteten Ochs et al. [14] von einer signifikanten Steigerung des Körpergewichts im ersten halben Jahr nach TIPS-Implantation. Derzeit liegen jedoch keine systematisch erhobenen Daten zu Energiestoffwechsel, Ernährung oder Körperzusammensetzung nach TIPS-Anlage vor.

Ernährungszustand

Der Ernährungszustand als globale Größe wird von den Teildimensionen Energiebilanz, Körperzusammensetzung und Gewebefunktion bestimmt.

Körperzusammensetzung

Modelle der Körperzusammensetzung

Es existiert eine große Zahl an Modellen der Körperzusammensetzung in der Literatur. Die Modelle sind dabei aufgrund unterschiedlicher Formeln nur bedingt miteinander vergleichbar, es existieren aber teilweise weitgehende Überschneidungen. Das Brookhaven National Laboratories Model von Cohn et al. 1984 [16] ist ein klassisches chemisches Modell, das anhand von Untersuchungen an der Leiche erstellt wurde. Demnach besteht der Körper aus sechs Kompartimenten mit jeweils drei physikochemischen Klassen : wässrig, mineralisch und organisch. Die Mineralien befinden sich sowohl intra- als auch extraossär (in ICF und ECF), während die organische Stoffgruppe aus KH, Protein und Fett besteht. Für klinische Belange ist dieses Modell aber nicht praktikabel. Das Zwei-Kompartimentmodell hingegen wird aufgrund seiner Einfachheit den klinischen Bedürfnissen nicht gerecht, da der Körper nur in Fettmasse und fettfreie Masse bzw. lean body mass eingeteilt wird. Veränderungen des Verhältnisses von BCM und ECM werden bei diesem Modell nicht erfaßt. Die Leberzirrhose gehört jedoch zu den Erkrankungen, bei denen regelhaft Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt vorliegen, die mit dem Zwei-Kompartimentmodell folglich nicht aufgezeigt werden können. Deshalb wurden Mehrkompartimentmodelle entwickelt, die zwar methodisch aufwendiger sind, dafür aber eine Differenzierung der in Tabelle 2 genannten Größen erlauben [17]. Für die Analytik ist der Einsatz mehrerer Methoden erforderlich, die jeweils ein Kompartiment bestimmen.

In der Literatur wird eine Vielzahl verschiedener Begriffe zur Beschreibung der menschlichen Körperzusammensetzung verwendet, die in ihrer Definition ähnlich sind und teilweise auch synonym benutzt werden. Um Daten aber miteinander vergleichen zu können, sollte man auf eine genaue Definition der untersuchten Größen achten.

Tabelle 2: Terminologie Körperzusammensetzung (nach Morgan et al. [18])

| | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Körpergewicht (KG) | Masse des gesamten intakten Organismus |
| Körperfettmasse (FM) | Menge der Triglyzeride im Körper |
| Fettgewebe | Fett + zelluläres + extrazelluläres Gewebe (83% Fett, 2% Protein, 15% Wasser) |
| Lean body mass (LBM) | Magermasse (Nicht-Fettgewebs-Masse) |
| Fettfreie Masse (FFM) | LBM + Nicht-Fettanteile des Fettgewebes |
| Muskelmasse | Summe der Muskeln |
| Körperzellmasse (BCM) | Virtuelles, durch biochemische Funktion definiertes Kompartiment Zellen inklusive des intrazellulären Wassers (ICF + ICS) oder auch (LBM – (ECF + ECS)) |
| Extrazelluläre Masse (ECM) | Extrazelluläres Wasser (ECF) + feste extrazelluläre Bestandteile (ECS) |
| Feste extrazelluläre Bestandteile (ECS) | Knochenmasse + Faszien + Knorpel |
| Ganzkörperwasser (TBW) | Intrazelluläre (ICF) + extrazelluläre Flüssigkeit (ECF) |
| Extrazelluläre Flüssigkeit (ECF) | Plasmavolumen + interstitielle Flüssigkeit |

Körperzusammensetzung bei Leberzirrhose

Die Körperzusammensetzung von Patienten mit Leberzirrhose ist durch einen bevorzugten Verlust an Körperzellmasse und Muskelmasse bei oft normalem Körpergewicht gekennzeichnet [19]. Merli et al fanden 1996 [10], daß auch die Fettdepots bei Leberzirrhose eine Entleerung zeigen. Dieser Verlust an Fettmasse hat aber im Gegensatz zum Verlust an Körperzellmasse und Muskelmasse bei Patienten im Stadium CHILD A und B nur geringen Einfluß auf das Überleben. Die ECF ist vermehrt bei Leberzirrhose, insbesondere bei Patienten mit Aszites [20]. Die Körperzusammensetzung steht in engem Zusammenhang mit dem Energiehaushalt, da alle metabolischen Prozesse abhängig von der Masse an aktivem Gewebe sind.

Energiestoffwechsel

Die intakte Funktion eines Organismus ist durch das Bestehen von Fließgleichgewichten gekennzeichnet, zu dessen Aufrechterhaltung Energie und Substrate zugeführt werden müssen. Die Energie wird durch Umformung der in der Nahrung enthaltenen Stoffe nutzbar und speicherbar gemacht. Die Leber spielt als Ort des Intermediärstoffwechsels dabei eine zentrale Rolle. Soll darüberhinaus auch Arbeit verrichtet werden, steigt der Energieverbrauch an. Der Energieumsatz eines Organismus wird durch den Ruheumsatz, körperliche Arbeit (auch Verdauung, Reparaturstoffwechsel), die Wärmebildungsrate und die hormonelle Situation beeinflusst. Zur Beschreibung des Energiehaushaltes existieren folgende Termini:

Tabelle 3: Terminologie Energiehaushalt

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schlafumsatz (sleeping metabolic rate = SleMR) | Minimaler Energieumsatz des Organismus (wird im Schlaf erreicht, wenn die Stoffwechselaktivität auf ein Minimum reduziert ist) |
| Grundumsatz (basal metabolic rate = BMR) | Ruheenergieumsatz im nüchternen Zustand (mind. 12 h Nahrungskarenz) nach dem Aufwachen bei Indifferenztemperatur |
| Ruheenergieumsatz (resting energy expenditure = REE) | Energieverbrauch des Organismus nüchtern und im Ruhezustand im Liegen, Normwerte nach Durnin et al. 1967 [21]: Männer: 0,017 kcal/ kg KG/ min Frauen: 0,016 kcal/ kg KG/ min |
| Diätinduzierte Thermogenese (DIT) | Energieverbrauch, der durch die Metabolisierung der aufgenommenen Nahrung (obligatorische DIT) und die damit verbundene Aktivierung des sympathischen Nervensystems (fakultative DIT) entsteht |
| Arbeitsinduzierte Thermogenese (activity induced thermogenesis = AIT) | Energieverbrauch, der durch Verrichten von Arbeit zusätzlich zum REE entsteht |
| Gesamtumsatz (total energy expenditure = TEE) | 24-h-Gesamtenergieverbrauch (TEE = REE + DIT + spontane Aktivität+ AIT) |

Der Unterschied zwischen Grund- und Ruheumsatz besteht darin, daß die geforderten Meßbedingungen für die Bestimmung des Grundumsatzes strenger und in der Praxis oft nur schwer zu erfüllen sind. In der vorliegenden Studie werden trotz dieses Unterschiedes Ruhe- und Grundumsatz als synonyme Begriffe des REE verwendet.

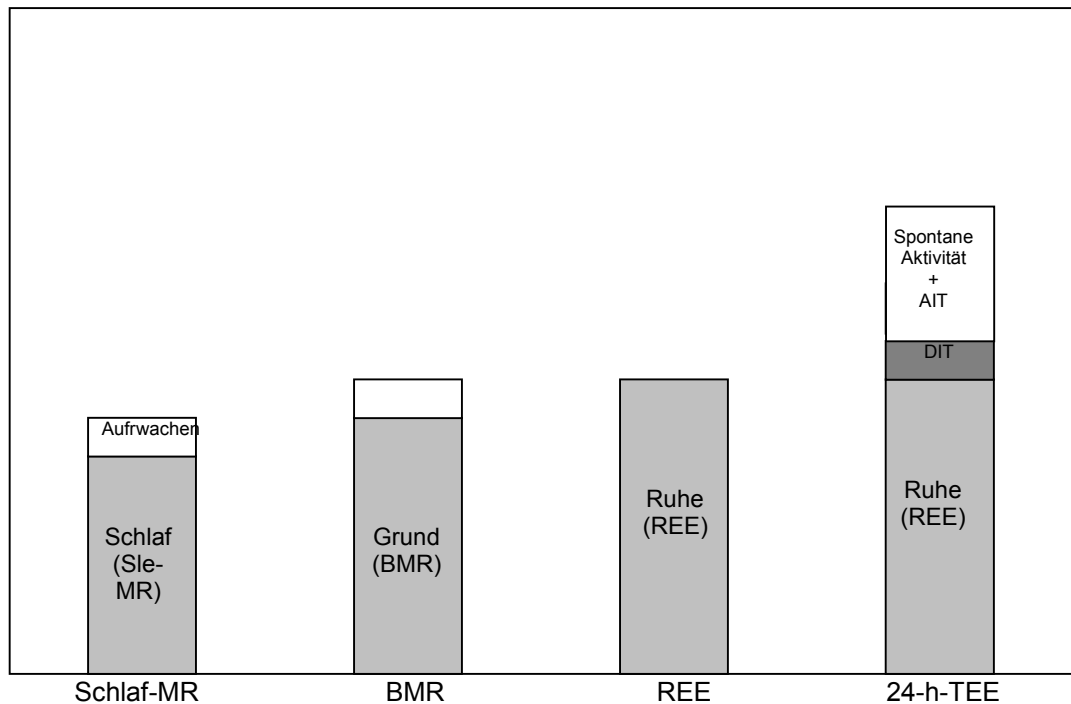


Abbildung 1: Hierarchie der Begriffe des Energiestoffwechsels (nach Müller [17])

Man kann die Stoffwechsellage eines Individuums im Vergleich zur Population mit den Begriffen **Hyper-/ Normo- und Hypometabolismus** beschreiben. Für diese Begriffe existieren in der Literatur unterschiedliche Definitionen. Man kann Hypermetabolismus als Erhöhung des gemessenen Energieverbrauchs (REE_{KALO}) auf $> 120\%$ des errechneten Sollwerts nach Harris & Benedict (REE_{HB}) und Hypometabolismus als Erniedrigung des REE_{KALO} auf $< 80\%$ des REE_{HB} definieren [13]. Häufig wird aber auch der auf die Körperzellmasse bezogene REE als Maß eines Hyper-bzw. Hypometabolismus herangezogen.

Der wichtigste Energiespeicher des Körpers ist das Fettgewebe aufgrund des hohen kalorischen Äquivalents von Fett. Aber auch die Glykogenspeicher werden genutzt, um den Energiebedarf im Zeitraum zwischen den Mahlzeiten zu überbrücken. Beim Gesunden werden zunächst die Glykogenspeicher entleert, dann wird die Fettreserve zur Energiegewinnung abgebaut. Glukose kann beim Abbau der Fettmasse d.h. der Triglyzeride nur aus dem Glyzerinanteil, nicht aber aus den ebenfalls freiwerdenden Fettsäuren synthetisiert werden. Das Glyzerin macht dabei jedoch den geringeren Anteil aus und deshalb werden auch die Struktur- und Funktionsproteine für die Glukoneogenese herangezogen. Bei Leberzirrhose ist das metabolische Bild ein anderes, da bestimmte Stoffwechselwege nur eingeschränkt zur Verfügung stehen.

Grundumsatz (REE)

Der REE wird durch den O_2 -Verbrauch aller Zellen eines Organismus bestimmt, welcher im virtuellen Kompartiment „Körperzellmasse“ stattfindet [22]. Dies ist ein Teil der FFM und setzt sich bei gesunden Erwachsenen zu 88% aus Skelettmuskel und zu 12% aus der Masse der viszerale Organe zusammen, der Anteil beider an der gesamten FFM beträgt 50%. Bei Gesunden beträgt der Anteil der Skelettmuskulatur am Ruheenergieverbrauch (REE) 22%, entsprechend 13-18 kcal/kg Organgewicht/d, gleichzeitig ist ihr Anteil am KG mit 44% recht groß [17]. Deshalb steigert eine Zunahme der Skelettmuskelzellen den REE nicht in dem Maß wie eine Zellzunahme in anderen Organen (Herz, Gehirn, Niere und Leber) [23]. Diese Organe tragen aufgrund ihrer hohen metabolischen Ruheaktivität 60-70% zum REE aber nur 6% zum KG bei. Nach Welle et al. [23] macht der REE mindestens 2/3 des Gesamtumsatzes bei Gesunden aus und der Hauptfaktor des Energieverbrauchs ist dabei der Proteinturnover d.h. Proteinsynthese (hoher ATP-Bedarf) und -abbau. Hoffer et al. stellten [24] fest, daß eine Mangelernährung den Proteinturnover und damit den Energieverbrauch erhöht. Die Leber liefert bei gesunden Personen nach einer 12-stündigen Hungerperiode etwa 50% der vom Körper benötigten Kalorien durch Abgabe von Glukose und Ketonkörpern ins Blut und hat damit eine zentrale Rolle in der Regulation der Energiehomöostase. Diese Funktion ist bei Leberzirrhose erheblich reduziert [25].

Energiebedarf und Leberzirrhose

Im Vergleich zu Normalpersonen ist der 24-h-Energieverbrauch von Leberzirrhosepatienten mit 130% des REE nicht erhöht [26]. Die DIT [27] und der TEE [28, 29] scheinen bei Leberzirrhose normal zu sein. Selbst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien steigt der 24-h-Energieverbrauch nicht an, da infolge einer reduzierten körperlichen Aktivität die AIT abnimmt [28]. Der REE von Patienten mit Leberzirrhose ist sehr variabel, es werden bei Patienten mit Leberzirrhose sowohl Hyper- [30] als auch Normo- [31] und Hypometabolismus [6] beobachtet, weshalb eine verlässliche Vorhersage des Kalorienverbrauchs unmöglich erscheint und die Messung mittels Kalorimetrie vorzuziehen ist. Spontane portosystemische Shunts und den Verlust an funktionstüchtiger Leberzellmasse können zu einer Abnahme des REE bei Leberzirrhose führen. Beim Gesunden beträgt der Anteil der Leber am REE etwa 25%. Andererseits können periphere, arterio-venöse Shunts durch Steigerung des kardialen O_2 -Verbrauchs infolge der Hyperzirkulation und durch erhöhte Plasmakatecholaminspiegel bei Leberzirrhose auch zur Erhöhung des REE führen [19]. Ferner können Komplikationen der Leberzirrhose den Energieverbrauch erhöhen [7, 32, 33]. Eine hypermetabole Stoffwechsellaage ($REE_{KALO} > 1,2 \times REE_{HB}$) ist bei Leberzirrhose mit einer ungünstigen Prognose verbunden und tritt bei bis zu 1/3 der Patienten auf [13].

Fragestellungen

Hauptfragestellung

Klinische Beobachtungen bei Leberzirrhosepatienten ließen vermuten, daß sich der Ernährungszustand nach TIPS-Anlage ändert. Die Patienten nahmen an Gewicht zu und gaben eine Besserung des Befindens und der körperlichen Leistungsfähigkeit an. Als Hauptfragestellung wurde in vorliegender Arbeit prospektiv untersucht, ob sich der Ernährungszustand bei Leberzirrhose in den ersten sechs Monaten nach TIPS-Implantation tatsächlich ändert und welcher Art die Veränderungen sind. Dazu wurde der Ernährungszustand bezüglich seiner Teildimensionen Energiebilanz, Nährstoffbilanz und Körperzusammensetzung untersucht. Die vor TIPS erhobenen Daten zu den interessierenden Parametern wurden mit den nach sechs Monaten erhobenen verglichen.

Nebenfragestellungen

Da eine TIPS-Implantation einen unmittelbaren Wandel der hämodynamischen Verhältnisse im Pfortadergebiet zur Folge hat, stellt sich die Frage, ob sich bereits kurz nach TIPS-Anlage d.h. im ersten Monat, Veränderungen im Ernährungszustand erkennen lassen. Daran schließt sich die Frage an, welcher Art solche Veränderungen sind und ob sie von Dauer sind oder nur kurzfristig auftreten. Obwohl nicht alle Patienten zu den geplanten Nachsorgeuntersuchungen erschienen, gelang es bei vielen Patienten, über den Zeitpunkt 6 Monate nach TIPS-Implantation hinaus Daten zu den genannten Themenkomplexen zu sammeln. Anhand des Vergleichs der Werte vor TIPS und 12 Monate nach TIPS ist der langfristige Trend absehbar.

Der Vergleich der Daten der Patienten mit denen einer Kontrollgruppe von gesunden Personen der gleichen Altersgruppe wurde notwendig, um die krankheitsbedingten von den populationsbedingten Unterschieden abgrenzen zu können. Insbesondere Daten zur Anthropometrie und Ernährung zeigen z.T. große regionale Differenzen. Zur Interpretation der Befunde zum Energiehaushalt benötigt man ebenfalls eine Kontrollgruppe, da die Definition von Hyper-/ Normo- und Hypometabolismus entscheidend von der Vergleichspopulation abhängt.

Patienten

In dieser Längsschnittstudie wurden 22 konsekutive Patienten prospektiv untersucht, die wegen Komplikationen der portalen Hypertension eine Behandlung mittels TIPS erhielten. Es handelte sich dabei vornehmlich um Patienten im Stadium CHILD A und B, Patienten im fortgeschrittenen Stadium C der Leberzirrhose waren in der Minderzahl. Es wurden in die Studie 8 Frauen und 14 Männer eingeschlossen. Das Alter der Patienten betrug im Mittel $54,8 \pm 9,8$ Jahre. Die Mehrzahl der in dieser Studie beobachteten Patienten hatte eine durch Alkoholabusus bedingte Zirrhose entwickelt ($n = 20$), in je einem Fall lag eine primär biliäre Zirrhose bzw. eine autoimmune Hepatitis zugrunde. Die Indikationen zur TIPS-Anlage waren rezidivierende Ösophagusvarizenblutungen ($n=14$) oder therapierefraktärer Aszites ($n=8$). Patienten mit zusätzlicher Malignomerkrankung - auch einer zurückliegenden- oder einer Schilddrüsenfehlfunktion wurden von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 4: Untersuchungsprotokoll

| Untersuchung | Vor TIPS | 1 Monat nach TIPS | 6 Monate nach TIPS | 12 Monate nach TIPS |
|--------------------------|-------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Anthropometrie | + | + | + | + |
| BIA | + | + | + | + |
| TBP | + | | + | |
| Kalorimetrie | + | + | + | + |
| EBIS | + | | + | |
| Blutentnahme | + | + | + | + |
| 24-h-Sammelurin | + | + | + | + |
| Schilddrüsen- hormone | + | + | + | + |
| Psychometrie | + | + | + | + |
| Permeabilitäts- test | + | + | + | + |

Kontrollgruppe

Zusätzlich wurde eine Gruppe freiwilliger, gesunder Normalpersonen (n=22; m=10, f=12) im Alter von > 40 und < 70 Jahren untersucht (näheres siehe Anhang). Die Kontrollgruppe weicht zwar im Geschlechterverhältnis, nicht aber in der Altersstruktur von der Patientengruppe ab. Da die Indikation zur TIPS-Anlage im Therapieversagen vorgeschalteter Maßnahmen bestand, war die Untersuchung an einer Patientengruppe ohne TIPS aus ethischen Gründen nicht möglich. Es fanden bei den Kontrollpersonen keine Bestimmungen der Ganzkörperkaliummenge, Tests der gastrointestinalen Permeabilität, der oralen Glukosetoleranz und keine psychometrischen Tests statt. Die Labordiagnostik bestand bei den gesunden Kontrollen aus einem großen Blutbild mit Leberwerten (ALAT, ASAT, γ -GT, AP, CHE, Gesamt-Cholesterin), LDH, Retentionswerten (Harnstoff, Kreatinin), Gesamt-Bilirubin, Serumprotein und -albumin, Gerinnungswerten (aPTT, Quick-Wert), Pankreaswerten (Amylase, Lipase), Serumelektrolyten (Na, K, Ca, P, Mg), NH_3 , CRP, Blutzucker, Triglyzeriden, Harnsäure und einer Schilddrüsenhormondiagnostik (TSH, fT_3 , fT_4). Die Urindiagnostik bestand aus einem 24-h-Sammelurin, in dem Na, K, Harnstoff, Kreatinin, Glukose, Osmolalität, Protein quantitativ bestimmt wurden.

Methoden

Körperzusammensetzung

Die Modellvorstellungen zur Körperzusammensetzung gehen von einem Mehrkompartimentmodell aus. Jede der bisher entwickelten Meßmethoden untersucht jedoch nur ein Kompartiment und so ist man bei der Ermittlung der Körperzusammensetzung auf die Kombination von verschiedenen Methoden angewiesen. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie eine Auswahl von geeigneten, in der Klinik etablierten Methoden kombiniert, die im folgenden dargestellt werden.

Körpergewicht und BMI

Das Gewicht der Patienten wurde am Morgen der indirekten kalorimetrischen Untersuchung mittels einer Personenwaage (Modell Soehnle S10 2720, Firma Soehnle GmbH und Co KG, 7157 Murrhardt, Wiegegenauigkeit 0,1 kg) nach der Kalorimetrie aber vor dem Frühstück in leicht bekleidetem Zustand ermittelt. Das Idealgewicht ist die alters-, größen- und geschlechtsabhängige Körpermasse, die in einer Population mit der höchsten Lebenserwartung verbunden ist. Dieses Gewicht kann auf verschiedene Weisen dargestellt werden, wie die folgenden zwei Beispiele zeigen.

Die Berechnung des Körpermassenindex (Body mass index, BMI) wurde zur Bewertung des tatsächlichen Verhältnisses von Körpermasse und -länge eingeführt mit dem Ziel einer Klassifizierung von Unter- bzw. Übergewicht. Die Formel hierzu lautet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{KG [kg]}}{\text{Größe [m}^2\text{]}}$$

Werte unter 19 bzw. 21 (< 35 Jahre) zeigen eine Unterernährung und Werte über 25 bzw. 27 (< 35 Jahre) eine Adipositas an. Der BMI korreliert mit der Lebenserwartung: Werte < 19 bzw. 21 und > 25 bzw. 27 verringern die Lebenserwartung.

Eine weitere Möglichkeit, das Idealgewicht zu bestimmen, ist die Verwendung von Tabellenwerken. In dieser Studie wurden die Referenzwerte nach Metropolitan Life Insurance Company (1977) [30] verwendet, welche auf metrische Maße umgerechnet wurden. Diese Referenzwerte wurden an mit Hauskleidung und Schuhen bekleideten Probanden verschiedener Körperbautypen (leicht-mittelschwer-schwer) erhoben.

Lean body mass (LBM)

Es gibt unterschiedliche Methoden, die lean body mass zu bestimmen. Forbes et al. fanden 1976 [34], daß zwischen lean body mass und der **Kreatininexkretion** eine Korrelation besteht:

$$\text{LBM [kg]} = 7,38 + 0,02908 \times \text{Kreatinin}_{\text{Urin}} [\text{mg/d}]$$

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der LBM bietet die **bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)**. Direkt durch diese Methode meßbare Parameter sind: Resistance X_c , Reaktance R und Phasenwinkel α . Aus diesen Daten werden dann folgende Parameter abgeleitet: Ganzkörperwasser (TBW), Körperzellmasse (BCM_{BIA} nach zwei Formeln: Hersteller und nach Lautz, s.u.) und lean body mass (LBM_{BIA}). Die Methode beruht auf der unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeit und damit dem unterschiedlichen Widerstand der verschiedenen Gewebe des Körpers gegen einen applizierten elektrischen Strom. Für die Messung wird ein Wechselstrom von geringer Intensität (800 μA) durch den Körper des Probanden geschickt und es wird die dabei entstehende Potentialdifferenz gemessen. Der durch Ionenbewegungen in den Körperflüssigkeiten geleitete Strom fließt bei niedrigen Frequenzen (um 1 kHz) hauptsächlich extrazellulär, während er bei höheren Frequenzen (500-800 kHz) auch durch die intrazelluläre Flüssigkeit fließt. Dieser Bewegung ist u.a. die Viskosität der Flüssigkeiten entgegengerichtet, die elektrisch gesehen einen Widerstand (Resistanz R ; Ohmscher Widerstand) darstellt. Der Strom bewegt jedoch nicht nur Ionen, sondern ist auch in der Lage, Zellmembranen aufzuladen, welche dann die Funktion eines elektrischen Kondensators (Reaktanz X_c ; kapazitiver Widerstand) haben, so daß man sich den menschlichen Körper als aus Widerständen und Kondensatoren zusammengesetzt vorstellen kann. Der Strom fließt hauptsächlich in elektrolythaltigen Geweben und Flüssigkeiten des menschlichen Körpers, d.h. durch die fettfreie Masse (FFM), die Leitfähigkeit der Fettmasse ist nur gering. Aufgrund der physikalischen Gesetze im Wechselstromkreis ergibt sich die Impedanz Z [Ω] folgendermaßen:

$$Z^2 = R^2 + X_c^2$$

Sie zeigt den Zusammenhang von R und X_c und ist von der Körpergröße, seiner Querschnittsfläche und der Frequenz abhängig. Da aufgrund der kapazitiven Eigenschaften der Zellmembranen die Spannungskurve der Stromkurve in diesem Stromkreis vorseilt, kommt es zur Phasenverschiebung der beiden Kurven. Dieser meßbare Phasenwinkel α läßt die Bestimmung der Teilkomponenten R und X_c zu. Aus diesen Teilkomponenten läßt mit Hilfe der folgenden Formeln von Kushner [35] das Ganzkörperwasser (TBW) ableiten:

$$\text{Für Männer: TBW (kg)} = 0,396 \times \left(\frac{\text{Größe [cm]}^2}{R} \right) + 0,143 \times \text{KG [kg]} + 8,399$$

$$\text{Für Frauen: TBW [kg]} = 0,382 \times \left(\frac{\text{Größe [cm]}^2}{R} \right) + 0,105 \times \text{KG [kg]} + 8,315$$

Die LBM_{BIA} kann dann unter der Annahme, daß der Wassergehalt des Körpers 73,2% beträgt folgendermaßen berechnet werden:

$$LBM [kg] = \frac{TBW [kg]}{0,732}$$

Für die Messung wurde ein Multifrequenzanalysator (BIA 2000 M, Data Input GmbH, Hofheim, Deutschland) benutzt. Die Messung fand unter standardisierten Bedingungen direkt vor oder nach der anthropometrischen Datenerhebung statt. Für die Messung wurden Patienten in flacher Rückenlage ohne Kopfkissen so auf die Liege gelegt, daß Beine und Arme weder einander noch den Rumpf berührten. Zwischen der Lagerung und der Messung lagen etwa 5 min. Es wurden dann jeweils zwei Einmalklebelektroden an definierten Stellen auf der Haut der Hand und des unbedeckten Fußes der dominanten Körperseite befestigt. An der Hand wurde die Meßelektrode auf Höhe des Ulnarköpfchens, die Signalelektrode nahe den Fingergrundgelenken zwischen dem 2. und 3. Strahl der Hand geklebt. Am Fuß wurden die Elektroden an anatomisch entsprechenden Punkten angebracht: die Meßelektrode wurde zwischen den Malleoli medialis und lateralis geklebt, die Signalelektrode nahe den Zehengrundgelenken dem zwischen dem 1. und 2. Strahl des Fußes. Dann wurden Messungen bei 1, 5, 50 und 100 kHz vorgenommen, die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse beschränken sich auf die Auswertung der Daten der 50 kHz-Messungen. Die Meßergebnisse wurden in ein Computerauswertungsprogramm eingegeben, das von der Herstellerfirma des Analysators mitgeliefert wurde. Das Programm berücksichtigt auch Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht des Patienten. Eine Übersicht zu den theoretischen Grundlagen, Fehlerquellen und zur Standardisierung der Meßbedingungen der BIA ist bei Pirlich et al. 1999 [36] zu finden.

Körperzellmasse (Body cell mass, BCM)

Auch die Körperzellmasse (BCM) kann durch die **BIA** bestimmt werden. Die **Herstellerfirma** lieferte eine Formel zur Berechnung der BCM aus den direkt gemessenen Parametern der BIA mit. Die darin enthaltene Konstante Y ist nicht veröffentlicht, wurde aber durch die Herstellerfirma validiert.

$$BCM_{BIA} [kg] = LBM [kg] \times \text{Phasenwinkel } \alpha [^\circ] \times Y$$

Desweiteren wurde von Lautz et al. [3] eine einfache Formel angegeben, nach der sich die BCM_{BIA} aus den Ergebnissen der bioelektrischen Impedanzanalyse errechnen läßt:

$$BCM_{BIA} [kg] = FFM [kg] \times 0,29 \times \ln (\text{Phasenwinkel } \alpha \text{ bei } 50 \text{ kHz})$$

Eine andere Methode zur Bestimmung der BCM ist die **Ganzkörperkaliummessung (TBP)**. Das Prinzip der Methode besteht in der Messung des natürlich vorkommende radioaktiven Kaliumisotops K^{40} , welches sich wie das nicht-radioaktive K^{41} verhält und die gleichen physiologischen Funktionen erfüllt. Im menschlichen Körper befinden sich 99 % des gesamten Kaliums im intrazellulären Raum. Aus Veraschung von Leichen wurde von Forbes et al. 1961 [37] und Pierson et al. 1984 [38] ein Kaliumgehalt von 60 mmol/ kg KG für Frauen und 66 mmol/ kg KG für Männer ermittelt. Der Anteil des K^{40} - Isotops an der Gesamtmenge des im Körper vorhandenen

Kaliums beträgt 0,0119 % [39]. K^{40} ist ein γ -Strahler, so daß seine Menge in einem Körper mit einer geeigneten Zählkammer (Ganzkörperzähler) gemessen werden kann. Die BCM ist als virtuelles Kompartiment, in dem die oxidativen Prozesse und die Proteinsynthese ablaufen, weitgehend identisch mit dem Verteilungsvolumen des Kaliums. Die gemessene Menge des K^{40} -Isotops ist der Körperzellmasse (body cell mass, BCM_{TBP}) direkt proportional [40]. Der Aufbau des Zählers ist bei Ertl et al. 1979 [41] beschrieben. Einzelheiten zu den Grundlagen der Methode finden sich bei Oberhausen et al. [37] und Koepe [43].

Der größen-, alters- und geschlechtsabhängige Sollwert des gesamten im Körper vorhandenen Kaliums (TBP) wird nach der Formel von Watson et al. [44] berechnet. Der Istwert des Kaliums wird im Ganzkörperzähler durch Registrierung der γ -Strahlung in Form von Impulsen pro Minute [cpm] über 30 min bestimmt und dann wird aus diesen eine mittlere Impulsrate pro Minute ermittelt. Aus dieser wird dann die im Körper enthaltene Kaliummenge berechnet. Dabei wird der menschliche Körper vereinfacht als Zylinder mit homogener Massenverteilung und einem mittleren Durchmesser betrachtet. Das Verhältnis Körpergewicht zu Körperlänge ist ein Maß für den Radius des Zylinders. Es wird ein patientenabhängiger Kalibrierfaktor F (K) nach der Formel von Ertl [41, persönliche Kommunikation] bestimmt und mithilfe dessen die gesamte im Körper enthaltene Kaliummenge (total body potassium, TBP) aus der gemessenen mittleren Impulsrate errechnet (Abb. 2). Nach der Umrechnung der Sollwerte von mmol in g kann man dann auch die prozentuale Erfüllung des Sollwertes nach Watson leicht errechnen.

Ähnlich wie für die Abschätzung des Sollwertes des REE nach Harris & Benedict existiert auch für die Abschätzung der erwarteten BCM_{TBP} eine Formel, welche von McMillan 1994 [45] präsentiert wurde (Abb. 2)

Diese aufwendigen Messungen wurden nur zu zwei Zeitpunkten durchgeführt: vor TIPS und sechs Monate nach der TIPS-Implantation. Da die BCM ein sich langsam verändernder Parameter ist, lag der Erstuntersuchungstermin immer zwei Tage bis eine Woche nach der Stent-Implantation, um das aus dem Transport zum 20 km entfernten Meßort erwachsende Risiko für die oft akut blutungsgefährdeten Patienten zu minimieren. Das aktuelle Gewicht der Patienten wurde am Tag der Messung für die Kalkulation der abgeleiteten Größe ermittelt.

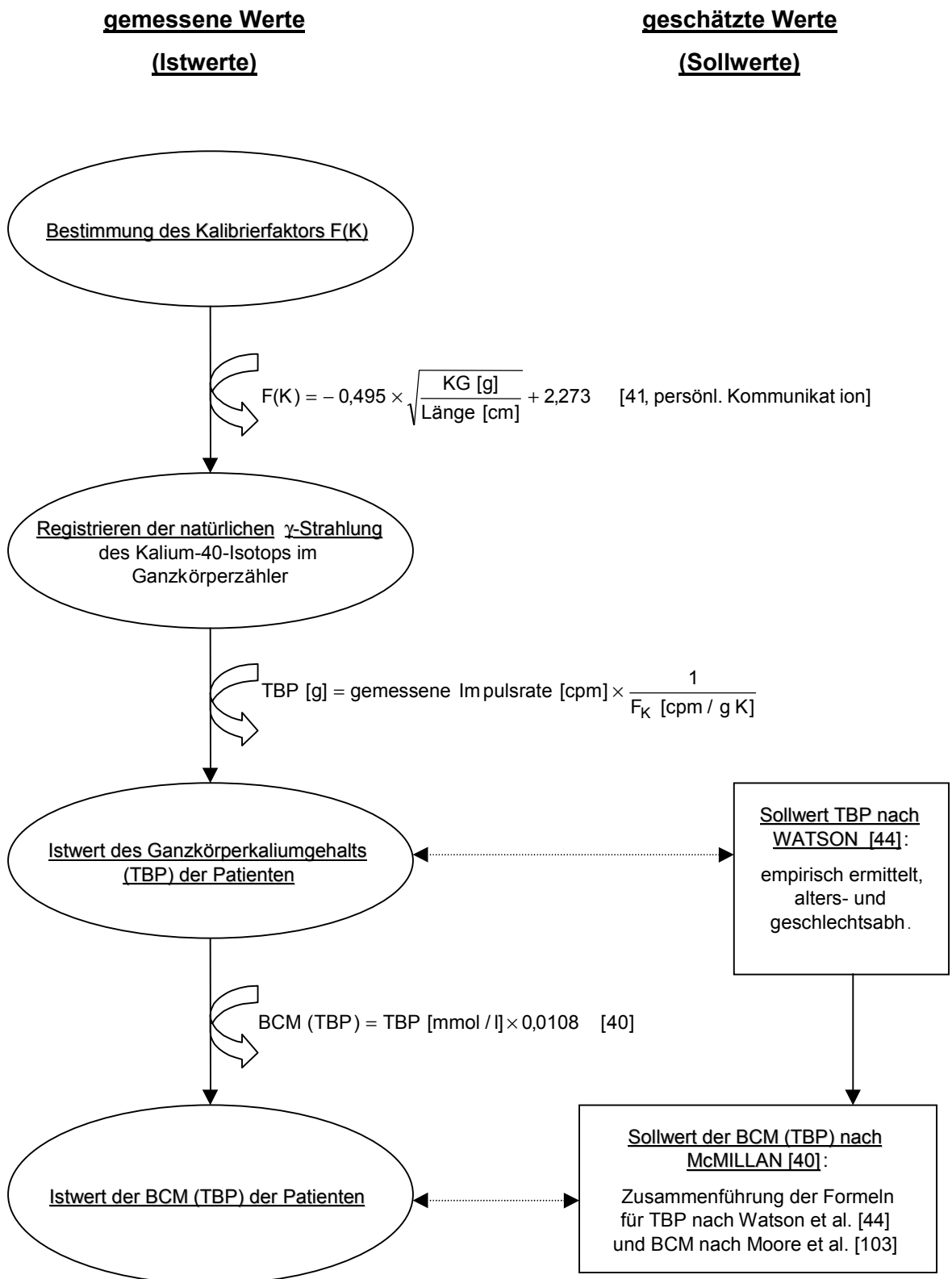


Abbildung 2: Synopsis der Ganzkörperkaliummessung und der BCM_{TBP}-Berechnung

Formeln der Sollwerte:

WATSON [g Kalium]

Männer: $(35,76 \times \text{Größe [cm]} - 4,51 \times \text{Alter [Jahre]} - 2483)$

Frauen: $(35,76 \times \text{Größe [cm]} - 4,51 \times \text{Alter [Jahre]} - 3211)$

MOORE [kg BCM] = TBP $\times 8,33/1000$

McMILLAN [kg BCM_{TBP}] = WATSON (Mann vs. Frau) $\times 8,33/1000$

Muskelmasse

Aus Messungen von **MAC** und **Hautfaltendicke**, die unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden, kann die Muskel- und Fettmasse des Patienten auf nicht-invasive Weise abgeschätzt werden. Dabei ist die Armmuskelfläche (AMA) ein Maß der Muskelmasse des Körpers und die Armfettfläche (AFA) ein Maß der Fettmasse. Aufgrund folgender Formel von Frisancho [46], bei dem auch alters- und geschlechtsspezifische Normwerte zu finden sind, läßt sich die AMA berechnen:

$$\text{AMA [cm}^2\text{]} = \frac{(\text{MAC [cm]} - \pi \times \text{THF [cm]})^2}{4 \times \pi}$$

Man ermittelt den Oberarmumfang (midarm circumference MAC) in der Mitte zwischen Acromion und Olecranon des entspannten, nicht-dominanten Arms. Die Trizephshautfalte wird zwischen Daumen und Zeigefinger so gefaßt, daß kein Muskelgewebe mitgefaßt wird und mit einem Calipers (Holtain LTD, Crymych, U.K., Meßgenauigkeit 0,2 mm) gemessen.

Eine Formel zur Abschätzung der **Muskelmasse** des Körpers aus Hautfaltendicke und MAC entwickelten Heymsfield und McManus [47]:

$$\text{Muskelmasse [kg]} = \text{KG [cm]} \times (0,0264 + 0,0029 \times \text{cAMA})$$

c ist ein geschlechtabhängiger Korrekturfaktor, denn die Formel von Frisancho berücksichtigt weder das Geschlecht und die damit verbundenen Unterschiede in Muskel- und Knochenmasse noch den Querschnitt des Gefäßnervenbündels des Oberarms nicht. Damit ändert sich die knochenfreie, zahlenmäßig kleinere korrigierte AMA (cAMA) bei Proteinmangelernährung stärker als die einfache AMA, denn der Knochen atrophiert unter diesen Bedingungen weniger als der Muskel. Der korrigierte Wert $\pm 8 \%$ entspricht dem wahren AMA-Wert. Größere Ungenauigkeiten treten erst bei starker Adipositas (Gewicht $> 125 \%$ IG) auf. Der Faktor beträgt

$$\text{für Männer: } c \text{ AMA [cm}^2\text{]} = \text{AMA} - 10 \text{ und}$$

$$\text{für Frauen: } c \text{ AMA [cm}^2\text{]} = \text{AMA} - 6,5$$

Es ist möglich, durch Kreatininmengenbestimmung im 24-h-Urin und geeignete Berechnungen Aufschluß über die Ernährungssituation eines Patienten hinsichtlich des Proteinstatus zu bekommen. Man errechnet dazu den **Kreatininindex**. Kreatinin ist das natürliche Abbauprodukt des Kreatins, einer Aminosäure, die in der Leber aus der Aminosäure Glycin synthetisiert wird. Im Muskel kommt es spontan d.h. nichtenzymatisch zum Umbau des Kreatins zu Kreatinin. Das Kreatinin wird als Abbauprodukt des Muskeleiweißes durch die Niere ausgeschieden. Dabei ist die ausgeschiedene Menge proportional zur Muskelmasse, je mehr Kreatinin ausgeschieden wird,

desto größer ist die im Körper befindliche Muskelmasse. Die Bestimmung der Kreatininausscheidung kann der Ermittlung einer Protein-Energie-Mangelernährung dienen, wie Bistrian et al. 1975 [48] herausfanden. Die Muskelmasse besteht vorwiegend aus Protein. Zur Einschätzung des Schweregrades der Proteinverarmung wird daher folgende Formel benutzt, wobei die Angabe des Index in % des erwarteten Wertes erfolgt:

$$\text{Kreatininindex [\%]} = \frac{\text{Kreatinin}_{\text{Urin}} [\text{mg}] \times 100}{\text{IG} [\text{kg}] \times \text{Kreatininkoeffizient} [\text{mg} / \text{kg IG}]}$$

Der Kreatininkoeffizient ist dabei eine Konstante, die die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Kreatininstoffwechsel berücksichtigt. Die Verringerung des Index auf < 60% des Normwertes deutet auf ein Vorliegen eines schweren Proteinmangels hin [49].

Pirlich et al. [50] führten 1996 Untersuchungen zur Validierung der Kreatinin-Methode bei Leberzirrhose durch. Demnach ist eine oft auftretende Reduktion der Kreatininausscheidung bei diesen Patienten nicht auf eine verminderte Leberfunktion oder das Krankheitsstadium zurückzuführen, sondern durch eine häufig bei Leberzirrhose zu findende Beeinträchtigung der Nierenfunktion bedingt. Die mit dieser Methode bestimmte Muskelmasse korreliert dabei gut mit den Ergebnissen der mittels AMA errechneten Muskelmasse und der aus der BIA und der Ganzkörperperkaliummessung bestimmten BCM.

Fettmasse

Eine Formel zur Abschätzung der Fettmasse (FM) ist durch Frisancho [46] beschrieben. Dabei wird die Armfettfläche (AFA) als Teil der FM analog zur Meßmethode der AMA exemplarisch ermittelt:

$$\text{AFA} [\text{cm}^2] = \frac{\text{MAC} [\text{cm}] \times \text{THF} [\text{cm}]}{2} - \frac{\pi \times \text{THF}^2 [\text{cm}^2]}{4}$$

Die Fettmasse kann darüberhinaus auch mittels **BIA** bestimmt werden. Unter gleichbleibenden Bedingungen ist nach Heymsfield et al. 1996 [51] die Leitfähigkeit einer Körperregion direkt proportional der Menge an elektrolythaltiger Flüssigkeit. Außerdem besteht bei gleichbleibenden Bedingungen ein Gleichgewicht zwischen TBW, Flüssigkeitsvolumen und FFM, so daß die BIA zur Bestimmung der FFM unter diesen Voraussetzungen benutzt werden kann. Die FM wird dann indirekt aus der Differenz von Körpergewicht und FFM errechnet:

$$\text{FM} [\text{kg}] = \text{KG} [\text{kg}] - \text{FFM} [\text{kg}]$$

Energiestoffwechsel

Der Grundumsatz (REE) kann für gesunde, mind. 17 Jahre alte Personen nach **Harris & Benedict 1919 [52]** **abgeschätzt** werden:

$$\text{Für Männer: } REE_{HB} [\text{kcal} / \text{d}] = 66,5 + 13,75 \times \text{KG} [\text{kg}] + 5 \times \text{Größe} [\text{cm}] - 6,75 \times \text{Alter} [\text{Jahre}]$$

$$\text{Für Frauen: } REE_{HB} [\text{kcal} / \text{d}] = 66,51 + 9,56 \times \text{KG} [\text{kg}] + 1,85 \times \text{Größe} [\text{cm}] - 4,676 \times \text{Alter} [\text{Jahre}]$$

Jedoch weicht der tatsächliche Grundumsatz bei Patienten mit Leberzirrhose vom berechneten Sollwerte (REE_{HB}) häufig ab, es wurde sowohl von Hyper- als auch Normo- und Hypometabolismus bei dieser Patientengruppe berichtet. Die **indirekte Kalorimetrie** ist durch direkte Messung von O_2 -Verbrauch und CO_2 -Produktion zur Bestimmung des tatsächlichen Ruheenergieumsatzes (REE_{KALO}) geeignet. Im Ruhezustand ist die Menge an aufgenommenem O_2 gleich der Menge an verbrauchtem O_2 , denn der Körper verfügt über keine O_2 -Speicher. Die bei den Verbrennungsreaktionen d.h. bei der Substratoxidation frei werdende Energie wird in Form von energiereichen Phosphaten gespeichert. Nach Flatt et al. [53] besteht eine Proportionalität zwischen Sauerstoffverbrauch und ATP-Synthese. Da es sich um aerobe Atmungsreaktionen handelt, sind die Endprodukte CO_2 und Wasser sowie Ausscheidungsprodukte der Nahrungsmittel im Stuhl und Urin. Bei Kenntnis des respiratorischen Quotienten d.h. des Verhältnisses von O_2 -Aufnahme zu CO_2 -Abgabe und des Sauerstoffverbrauchs kann man unter Berücksichtigung des kalorischen Äquivalents des Sauerstoffs indirekt auf die umgesetzte Energiemenge zurückschließen. Eine der zahlreichen in der Literatur veröffentlichten Formeln zur Berechnung des REE aus gemessenen Werten des Sauerstoffverbrauchs (VO_2) und der Kohlendioxidproduktion (VCO_2) ist die Formel von Takala et al. [54]:

$$REE_{KALO} [\text{kcal} / \text{d}] = 5,5 \times VO_2 [\text{ml} / \text{min}] + 1,76 \times VCO_2 [\text{ml} / \text{min}] - 1,99 \times UN [\text{g} / 24\text{h}]$$

Dabei ist UN die Stickstoffausscheidung im Urin.

Der REE wird durch die gleichzeitige Metabolisierung unterschiedlicher Anteile der drei Grundnährstoffe KH, Fett und Protein bestimmt. Folgende Formeln nach Takala & Meriläinen [55] erlauben die Berechnung der absoluten Oxidationsraten unter der Annahme, daß das konsumierte Protein 16% Stickstoff enthält und daß die Ausscheidung des Stickstoffes in Form von Harnstoff über den Urin erfolgt:

$$OR_{KH} [\text{g} / \text{min}] = 5,926 \times VCO_2 [\text{ml} / \text{min}] - 4,189 \times VO_2 [\text{ml} / \text{min}] - 2,539 \times UN [\text{g} / 24\text{h}]$$

$$OR_{Fett} [\text{g} / \text{min}] = 2,432 \times VO_2 [\text{ml} / \text{min}] - 2,432 \times VCO_2 [\text{ml} / \text{min}] - 1,943 \times UN [\text{g} / 24\text{h}]$$

$$OR_{Eiweiß} [\text{kcal}] = 6,25 \times UN [\text{g} / 24\text{h}]$$

Man kann den jeweiligen Anteil des Grundnährstoffs am REE aber auch als prozentualen Anteil am REE_{KALO} angeben. Dabei ergeben 1 g verstoffwechselte KH = 4,18 kcal, 1 g Fett = 9,46 kcal und 1 g Eiweiß = 4,32 kcal. Die Summe der prozentualen Anteile der Oxidationsraten der drei Hauptnährstoffe KH, Fett und Eiweiß entspricht dem als 100 % gesetzten REE_{KALO}

$$REE_{KALO} [\text{kcal} / \text{d}] = 100 \% = OR_{KH} [\%] + OR_{Fett} [\%] + OR_{Eiweiß} [\%]$$

Die prozentualen Substratoxidationsraten lassen sich dann leicht mittels Prozentrechnung bestimmen:

$$OR [\%] = \frac{100 \times OR [kcal]}{REE_{KALO}}$$

Es wurden auch die Gesamtenergiebilanz und die non-protein-Energiebilanz nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Energiebilanz}_{\text{gesamt}} = \text{Kalorienaufnahme}_{\text{gesamt}} - 1,3 \times REE_{KALO}$$

$$\text{Energiebilanz}_{\text{non-prot}} = \text{Kalorienzufuhr}_{\text{non-prot}} - 1,3 \times REE_{KALO}$$

Der respiratorische Quotient (RQ) dient als Anhaltspunkt für die Energieausbeute pro Liter bei der Oxidation verbrauchten Sauerstoffs. Er ist definiert als das Verhältnis von CO₂-Abgabe zu O₂-Aufnahme:

$$RQ = \frac{VCO_2 [ml/min]}{VO_2 [ml/min]}$$

Damit kann der RQ ebenfalls aus den durch die indirekte Kalorimetrie erhobenen Daten bestimmt werden. Er ist abhängig vom oxidierten Stoff, bei reiner KH-Verstoffwechselung beträgt sein Wert 1, bei reiner Fettoxidation 0,7, bei reiner Eiweißverbrennung 0,8 und bei gemischter Kost 0,82. Damit entspricht der RQ bei Personen, die eine Mischkost verzehren, in etwa dem RQ bei einer vollständigen Proteinoxidation. Der Grund für die unterschiedlichen RQ-Werte liegt in der Tatsache, daß aus stochastischen Gründen die Verbrennung d.h. die vollständige Oxidation der einzelnen Nährstoffe unterschiedliche Mengen an O₂ benötigt.

Der RQ ohne Berücksichtigung der Proteinoxidation heißt non-protein RQ. Der npRQ ist proportional der Energieausbeute pro Liter O₂ (EL O₂) bei Verbrennung nicht-proteinhaltiger Substrate und dem Prozentsatz des O₂-Verbrauchs für Kohlenhydrat- und Fettoxidation [56]. Er ist folgendermaßen definiert:

$$npRQ = \frac{npVCO_2}{npVO_2} = \frac{1,44 \times VCO_2 - 4,89 \times UN}{1,44 \times VO_2 - 6,04 \times UN}$$

Dabei gilt ein npRQ von 0,705 für eine reine Lipidoxidation bei einer EL O₂ von 4,686 kcal/ l O₂ und ein npRQ von 1,00 für reine Glukoseoxidation bei einer EL O₂ von 5,007 kcal/ l O₂.

Es wurde außerdem auch die Energiedifferenz zwischen dem Sollwert nach Harris-Benedict und dem durch die Kalorimetrie gemessenen Wert nach Takala errechnet:

$$D (REE_{HB} - REE_{KALO}) = (REE_{HB} - REE_{KALO}) \times \frac{100}{REE_{HB}}$$

Die kalorimetrische Messung erfolgte mit einem Deltatrac IITM, Firma Datex Instruments, Helsinki, Finnland unter standardisierten Bedingungen. Die Patienten wurden morgens nach dem Aufwachen nach mindestens 12 h Nahrungskarenz und noch im Bett auf dem Rücken liegend gemessen, wobei die minimale Ruhedauer vor der Messung 30 min. betrug. Vor Meßbeginn wurde das Kalorimeter mittels einer internen Eichvorrichtung und einem Kalibriergas (95% O₂, 5% CO₂) und Konzentration gegen die Raumluft des Zimmers geeicht, in dem der Patient lag. Die Patienten befanden sich während der gesamten Untersuchungszeit in Indifferenztemperatur, d.h. sie lagen mit einer Decke bedeckt unter der Meßhaube und wurden überwacht, so daß keine Schlafphasen möglich waren. Die Meßzeitdauer betrug c.a. 20 min, wobei die ersten fünf Minuten der

Gewöhnung des Patienten an die ungewohnte Atemsituation dienen. Während dieser Zeit waren dem Patienten weder umfangreiche Bewegungen noch Gespräche erlaubt. Das Gerät generiert einen kontinuierlichen Luftstrom V von 40 l/min, wobei der Patient unter einer luftdichten Plastikhaube liegt. Der Monitor registriert fortwährend die O_2 -Konzentration in der der Haube zugeführten Luft, die dem Sauerstoffgehalt der umgebenden Raumluft entspricht. Auch die O_2 -Konzentration (paramagnetischer Fühler) sowie die CO_2 -Konzentration (Infrarotsensor) in der aus der Haube abgeführten Luft wird kontinuierlich analysiert. Der CO_2 -Gehalt der Raumluft wird alle 4 min bestimmt. Jede Minute bestimmt der Computer des Geräts einen Mittelwert für die O_2 -Aufnahme, die CO_2 -Aufnahme, den Respiratorischen Quotienten und den Kalorienverbrauch. Eine detaillierte Darstellung der Grundlagen und Grenzen der indirekten Kalorimetrie findet sich bei Ferrannini 1988 [57], eine genauere Beschreibung der Arbeitsweise des Gerätes bei Takala [54].

Ernährung

Anhand eines strukturierten, computergestützten (EBIS™) Ernährungsinterviews ist es möglich, die Lebensmittelzufuhr beispielhaft für die zurückliegende Woche zu ermitteln. Durch Verwendung der Datenbank des Bundeslebensmittelschlüssels (BLS) können die zugeführten Mengen der Grundnährstoffe KH, Fett und Eiweiß [g/kg KG] abgeschätzt werden. Dieses Programm wurde von Landig et al. 1998 [58] prospektiv an Krankenhauspatienten validiert. Das Interview wurde vor und sechs Monate nach TIPS geführt. Dabei wurden die Patienten zu ihrer durchschnittlichen Ernährung im letzten Monat vor (Wieder-) Aufnahme auf die Station befragt. Das Interview wurde auf standardisierte Weise von einer begrenzten Anzahl von Interviewern (n=4, C.G., S.J., T.S. und D.Z.) durchgeführt, die aber alle durch die gleiche Person (T.S.) geschult worden waren. Es wurde nach Menge bzw. Portionsgröße und Häufigkeit des Verzehrs gefragt. Die Portionsgrößen wurden dabei durch Vergleich mit handelsüblichen Portionen und mit fotografischen Abbildungen von Portionen geschätzt.

Es wurden auch die Gesamtenergiebilanz und die non-protein Energiebilanz nach folgenden Formeln berechnet (siehe dazu auch Methodik der Grundumsatzmessung (REE)):

$$\text{Energiebilanz}_{\text{gesamt}} = \text{Kalorienaufnahme}_{\text{gesamt}} - 1,3 \times \text{REE}_{\text{KALO}}$$

$$\text{Energiebilanz}_{\text{non-prot}} = \text{Kalorienzufuhr}_{\text{non-prot}} - 1,3 \times \text{REE}_{\text{KALO}}$$

Leberfunktion

Die Leberfunktion kann einerseits **global** mittels CHILD-PUGH-Score [59] eingeschätzt werden. Aber es können auch die einzelnen **Teilfunktionen** der Leber durch Messung der folgenden Parameter analysiert werden:

Tabelle 5: Normbereiche Leberwerte

| Teilfunktion | Parameter | Normbereich |
|--------------------------|-------------------------|----------------------|
| <u>Leberzellnekrose:</u> | ALAT | < 19 (w), 23 (m) U/l |
| | ASAT | < 18 (w), 21 (m) U/l |
| <u>Cholestase:</u> | γ GT | < 24 U/l |
| | AP | 60-180 U/l |
| <u>Lebersynthese:</u> | Serumalbumin | 3,6 - 5,0 g/l |
| | Cholesterin | < 200 mg/dl |
| | CHE | > 2,2 kU/l |
| | Quick-Wert | 70-130 % |
| <u>Exkretion:</u> | t-Bilirubin | < 1,0 mg/dl |
| | NH ₃ (venös) | 10-50 μ mol/l |

Nierenfunktion

Schon zu frühen und noch als kompensiert bezeichneten Stadien der Leberzirrhose ist die Nierenfunktion schon beeinträchtigt. Daher sollte die Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose insbesondere in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit dokumentiert werden.

Zur **Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate** kann die endogene Kreatinin-Clearance verwendet werden. Die Clearance ist definiert als Blutvolumen, welches pro Zeiteinheit durch die Niere von einem Stoff gereinigt wird:

$$\text{Kreatinin - Clearance [ml / min]} = \frac{\text{Kreatinin}_{\text{Urin}} [\text{mg / dl}] \times \text{Zeitvol.}_{\text{Urin}} [\text{ml / dl} \times \text{min}]}{\text{Kreatinin}_{\text{Serum}} [\text{mg / dl}]}$$

Als Parameter der **Konzentrationsfähigkeit** der Niere werden die freie Wasser-Clearance (C H₂O) und die fraktionelle Natriumexkretion (FE Na) berechnet. Die C H₂O ist durch folgende Formel definiert [60]:

$$\text{C H}_2\text{O [ml / min]} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Urin}} [\text{ml}]}{1400} - \text{osmol. Clearance}$$

Die osmolare Clearance wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{osmol. Clearance [ml / min]} = \frac{\text{Osmolalität}_{\text{Urin}} [\text{mosmol / l}] \times \text{Volumen}_{\text{Urin}} [\text{ml}]}{1440 \times \text{Osmolalität}_{\text{Plasma}} [\text{mosmol / l}]}$$

Die FE Na wird zur Differentialdiagnose des ANV eingesetzt. Ein prärenales Versagen wird durch FE Na-Werte von < 1 % angezeigt, Werte von > 3 % weisen auf ein renales oder postrenales ANV hin. Die Normbereiche sind bei Druml et al. 1995 [60] beschrieben.

$$\text{FE Na [\%]} = \frac{\text{Na}_{\text{Urin}} [\text{mmol/l}] \times \text{Kreatinin}_{\text{Plasma}} [\text{mmol/l}] \times 100}{\text{Na}_{\text{Serum}} [\text{mmol/l}] \times \text{Kreatinin}_{\text{Urin}} [\text{mmol/l}]}$$

Tabelle 6 : Nierenfunktionsparameter-Normbereiche

| Teilfunktion: | Parameter: | Normbereich: |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| <u>Glomeruläre Filtrationsrate:</u> | Serumkreatinin (mg/dl) | Bis 1,3 |
| | Kreatinin-Clearance (ml/min) | 95-160 |
| <u>Konzentrationsfähigkeit:</u> | C H ₂ O (ml/min) | -0,5 bis -1,5 |
| | Osmol. Clearance (ml/min) | 2 bis 4 |
| <u>Differenzierung eines ANV:</u> | FE Na (%) | 1 bis 3 |
| <u>Exkretion:</u> | Harnstoff im Plasma (mg/dl) | 14-46 |
| | Harnstoffausscheidung im Urin (g/d) | 10-35 |
| | Serumphosphat (mmol/l) | 0,8-1,5 |

Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) besitzen eine proteinanabole Wirkung und haben auch eine grundumsatzerhöhende Potenz. Zur validen Bewertung von Befunden bezüglich des Energiestoffwechsels ist es daher notwendig, eine klinisch unerkannte Hyper- oder Hypothyreose auszuschließen. Es wurden die freien Formen der beiden Hormone (fT₃ und fT₄) bestimmt, da nur die nicht an Trägerproteine gebundenen Formen der Hormone biologisch wirksam sind.

Tabelle 7: Schilddrüsenhormone-Normbereiche

| Parameter | TSH | fT₃ | fT₄ |
|------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| Normbereich | 0,27-4,2 mU/l | 2,6-5,1 ng/l | 0,9-1,9 ng/l |

Glukosetoleranz

Die Mehrheit der Patienten mit Leberzirrhose weisen eine verringerte Glukosetoleranz bei einer gleichzeitig bestehenden Hyperinsulinämie und Insulinresistenz auf. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln 15-37% der Patienten einen offenen Diabetes mellitus, welcher einen Risikofaktor für das langfristige Überleben darstellt [61]. Mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus gehen auch Veränderungen in der Körperzusammensetzung einher. Aus diesen Gründen ist eine Überwachung der Glukosetoleranz bei den Patienten erforderlich. Die hier genannten Normwerte sind die von der American Diabetes Association 1997 im „report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus“ herausgegebenen Empfehlungen von 1997 [62] (Tab- 8):

Tabelle 8: ADA-Klassifikation der Blutglukosekonzentration

| | Mittelwert des Nüchtern-BZ (im Vollblut) | Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) (2-h-Wert) |
|-------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Normwert | < 100 mg/dl | < 140 mg/dl |
| Patholog. | 110-126 mg/dl | 140-200 mg/dl |
| Diabetes mellitus | > 126 mg/dl | > 200 mg/dl |

Die Diagnose eines Diabetes mellitus kann demnach sowohl anhand der Nüchternblutglukose als auch aufgrund des 2-h-Werts des oGTT gestellt werden. Der oGTT ist dabei im Rahmen von wissenschaftliche Studien oder unklaren Fällen sinnvoll. Als Beurteilungskriterium des oGTT gilt der Anstieg der Blutglukosekonzentration 2 h nach oraler Glukosebelastung bei Testdurchführung nach WHO-Kriterien (75 g Glukose in 250-300 ml Wasser, Blutentnahmen zum Zeitpunkt 0 und 2 h (fakultativ auch nach 1 h), Proband während des Tests in sitzender/liegender Position, mindestens 10-stündige Nahrungskarenz vor Testbeginn nach mindestens 3-tägiger Ernährung mit > 150 g KH/d, kein Nikotinkonsum vor/während des Tests, keine Nahrungsaufnahme während des Tests).

Hepatische Enzephalopathie und psychometrische Tests

Patienten mit Leberzirrhose sind als Folge der portosystemischen Shunts gefährdet, eine hepatischen Enzephalopathie (HE) zu entwickeln [63, 64, 65]. Es wird zwischen akuten HE-Episoden und einer chronischen HE unterschieden, wobei letztere in eine latente oder subklinische ($< 1^\circ$) und eine manifeste ($\geq 1^\circ$) Form eingeteilt werden. Als Maximalvariante kommt es zum Leberkoma (HE IV°). Um die Entwicklung einer HE bereits im subklinischen Stadium erkennen zu können und um die mentale Leistungsfähigkeit der Patienten zu beurteilen, können psychometrische Tests eingesetzt werden [66]. Mit diesen werden die Teildimensionen psychomotorische Geschwindigkeit, visuell-räumliche Orientierung, visuelle Wahrnehmung, visuell konstruktive Fähigkeiten, Konzentration, Aufmerksamkeit und Gedächtnis qualifiziert. Dies erfolgt durch die Kombination mehrerer Einzeltests, da die Sensitivität und Spezifität aller Tests zusammen die der einzelnen Subtests deutlich übertrifft [67].

Beim Zahlenverbindungstest A (ZVT-A) wird die minimale Zeit zur Verbindung der durcheinander angeordneten Zahlen 1-25 in der richtigen Reihenfolge analysiert. Der Zahlenverbindungstest B (ZVT-B) ähnelt dem Test A, aber es müssen alternierend Zahlen und Buchstaben (1-A-2-B-3...) verbunden werden. Durch diesen Test können Konzentrationsfähigkeit, logisches Denken, Auffassungsgabe und räumliches Erfassen geprüft werden [67, 68]. Beim Kreispunktionstest (KP) soll der Proband in der kürzestmöglichen Zeit kleine, in Reihen angeordnete Kreise auf einer DIN A 4 Seite zentrisch punktieren. Gemessen wird auch hier die dazu benötigte Zeit. Im Zahlensymboltest (ZST) müssen innerhalb von 90 Sekunden möglichst viele Symbole den Zahlen von 1-9 nach einem vorgegebenen Schema zugeordnet werden. Bewertungskriterium ist hier die erreichte Zahl von richtig zugeordneten Symbolen. Beim Liniennachfahrttest (LNT) sollen vorgegebene Linien so schnell wie möglich ohne Berührung der Begrenzungslinien nachgefahren werden. Es ist der einzige der ausgewählten Tests, in dem es zwei Bewertungskriterien gibt: es werden sowohl die für den Test benötigte Zeit als auch die gemachten Fehler mittels einer Folienschablone bewertet [67, 69].

Die Tests wurden in standardisierter Weise durchgeführt. Für die Auswertung der Tests standen altersabhängige Normbereiche mit Angabe von Mittelwert \bar{x} und Standardabweichung **SD** für jeden der Tests zur Verfügung [70]. Das dabei erzielte Ergebnis **y** wurde bezogen auf Mittelwert \bar{x} und Standardabweichung SD der Kontrollgruppe, in das zutreffende Intervall eingeordnet und erhielt einen Punktwert wie in der Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: Testwertung der psychometrischen Tests

| Testwert: | Punkte: |
|-----------------------------------------------|----------------|
| $y > \xi + 1 \text{ SD}$ | 1 |
| $\xi + 1 \text{ SD} > y > \xi$ | 2 |
| $\xi > y > \xi - 1 \text{ SD}$ | 3 |
| $\xi - 1 \text{ SD} > y > \xi - 2 \text{ SD}$ | 4 |
| $\xi - 2 \text{ SD} > y > \xi - 3 \text{ SD}$ | 5 |
| $\xi - 3 \text{ SD} > y$ | 6 |

Darmpermeabilität

Die beim Gesunden sehr selektive Permeabilität der Darmschleimhaut ist bei Alkoholikern [71] wie auch bei Patienten mit Leberzirrhose [72] oft erhöht. Darüberhinaus wurde bei vielen Zirrhotikern eine Endotoxämie festgestellt, welche eine mögliche Ursache für eine Daueraktivierung des Immunsystems bei diesen Patienten ist [73; v. Baehr, Gut 2000, im Druck]. Die Aktivierung der Abwehr und die damit verbundenen hohen Spiegel von Zytokinen könnten ursächliche Faktoren in der Mangelernährung von Patienten mit Leberzirrhose sein [74]. Die Pathogenese der Barrierefunktion bei Leberzirrhose ist bisher unklar, vermutet wird eine zentrale Rolle der portalen Hypertension.

Das Prinzip des Tests besteht darin, die renale Ausscheidungsrate von oral applizierten, aber nur in geringen Maßen resorbier- und metabolisierbaren Testsubstanzen als Maß der Permeabilität der Darmmukosa zu bestimmen. Eine erhöhte gastroduodenale und/oder -intestinale Permeabilität zeigt sich dann in der Höhe der Ausscheidung der jeweiligen Testsubstanz im Urin. Als Testsubstanzen haben sich Kombinationen aus inerten Zuckern bewährt, in der vorliegenden Studie werden folgende Zucker verwendet (Tab. 10):

Tabelle 10: gastrointestinaler Permeabilitätstest-Testsubstanzen

| Parameter | Appl. Menge | Permeabilitäts-marker für: | Normbereich (in % d. appl. Menge) |
|-------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Saccharose DAB 10 | 20 g | Gastroduodenale P. | < 0,23 % |
| Lactulose (Stada) | 10g | Intestinale P. | < 0,44 % |
| Mannitol DAB 10 | 5 g | Intestinale P. (Größe der intakten funktionalen Darmoberfläche) | < 27,8 % |

Der Quotient aus Lactulose und Mannitol heißt intestinaler Permeabilitätsindex. Er ist der beste Indikator der epithelialen Permeabilität der intestinalen Mukosa [39], er berücksichtigt sowohl die intestinale Oberfläche (Mannitol) als auch die Dichtigkeit der epithelialen tight junctions (Lactulose). Ein gesteigerter L/M-Index zeigt eine erhöhte intestinale Permeabilität nur bei gleichzeitig erhöhter Lactuloseausscheidung an, da die Resorptionsoberfläche auch bei einer intakten Permeabilität verringert sein kann. Sein dimensionsloser Normwert ist < 0,03.

Die Kontrollgruppe bestand aus anderen Individuen als die Gruppe, die für die restlichen Parameter in dieser Studie herangezogen wurde. Jedoch waren diese Gruppe aus gesunden Probanden in einem dem Patientenkollektiv vergleichbaren Alter und wiesen eine der Patientengruppe ähnliche Geschlechterverteilung auf.

Bei Patienten, bei denen eine TIPS-Implantation indiziert war, wurde 6 Monate nach TIPS eine routinemäßige Angiographie durchgeführt, um die luminale Durchgängigkeit des Stents zu überprüfen. Dabei wurde auch der porto-venöse Druckgradient als klinisch relevanter Parameter der portalen Hypertension gemessen.

Die Patienten werden am Morgen des Tests nach 10 bis 12 Stunden Nahrungskarenz gebeten, die Blase vollständig für eine Leerwertbestimmung zu entleeren. Dann werden die Patienten aufgefordert, 100 ml der Testlösung unverdünnt innerhalb rasch zu trinken. Der Urin der folgenden 5 Stunden wird für die zweite Analyse gesammelt. Während dieser Zeit dürfen die Patienten nicht essen und nur begrenzt trinken. Eine eventuell auftretende Diarrhoe muß dokumentiert werden. Die Zuckerharnkonzentration in den Urinproben wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (high pressure liquid chromatography, HPLC) und elektrochemischer Detektion (Dionex GmbH, Idstein, Deutschland) bestimmt. Die HPLC ist eine spezielle Form der Säulenchromatographie und durch einen hohen Grad an Automatisierung, eine gute Auflösung, gute Reproduzierbarkeit und Schnelligkeit gekennzeichnet. Sie erlaubt qualitative wie quantitative Analysen von Stoffgemischen. Da die Methode eine hohe Empfindlichkeit besitzt und selbst geringe Verunreinigungen das Ergebnis der Analyse beeinträchtigen können, ist vor der Analyse eine **Probenaufarbeitung** zur Säuberung der Proben erforderlich. Zwei getrennte Probengefäße werden mit je 500µl des Harns vor Testbeginn bzw. des 5-h-Sammelurin beschickt. Dazu werden 50 µl eines internen Standards aus 2 Zuckern -Meso-Erythrit und Turanose- , 50 µl 20%ige Sulfosalicyssäure (SSA) und eine Spatelspitze eines Ionenaustauschers (AMBERLITE™, Merck AG, Dietikon, Schweiz) gegeben. Die SSA dient der Enteiweißung des Harns, während der Ionenaustauscher für eine Salzfällung in den Proben sorgt. Nach zehnmütigem Schütteln und anschließendem zehnmütigem Zentrifugieren bei 13.000 U/min bei 4°C (Biofuge fresco, Heraeus Instruments) der fest verschlossenen Proben werden von beiden Harnproben jeweils 500 µl des klaren Überstands in je ein neues Probengefäß abpipettiert. Nun folgt eine 1:600 Verdünnung jeder Probe mit Reinstwasser. Die Proben werden gemischt und stehen zur Analyse bereit.

Von jeder Verdünnung werden 600 µl in je ein Probengefäß des Autosamplers (Spectra Series AS 100, Thermo Separation Products) der Analyseeinheit eingebracht. Die Einheit wird zuvor mittels 4 Standardlösungen unterschiedlicher Konzentrationen der zu analysierenden Zucker Saccharose, Lactulose und Mannitol extern geeicht. Alle Standardlösungen enthalten außerdem die gleiche Menge des internen Standards wie die Harnproben (Tab. 11).

Tabelle 11: Konzentrationen der internen Eichlösungen für die Darmpermeabilitätstests


| Standard | Mannitol [mmol/l] | Lactulose [mmol/l] | Saccharose [mmol/l] | Meso-Erythrit [mmol/l] | Turanose [mmol/l] |
|----------|----------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|
| I | 3 | 0,15 | 0,15 | 500 | 1,5 |
| II | 5 | 0,25 | 0,25 | 500 | 1,5 |
| III | 10 | 0,5 | 0,5 | 500 | 1,5 |
| IV | 20 | 1,0 | 1,0 | 500 | 1,5 |

Der Autosampler saugt die für die **Analyse** benötigte Probenmenge über eine Nadel ein. Dann wird die aufgenommene Probe mit der zuvor unter vierzigmütiger Heliumbegasung von Sauerstoff befreiten mobilen Phase aus 150 mMol NaOH gemischt. Die Herstellung der Natronlauge erfolgt durch Verdünnung von 50%iger NaOH mit Reinstwasser. Durch den von der Hochdruckpumpe (GP 40 Gradientenpumpe, Dionex GmbH, Idstein, Deutschland;

mikroprozessorgesteuerte Zweikolbenpumpe mit variabler Kolbengeschwindigkeit) erzeugten Druck wird diese Mischung schließlich in die Hauptsäule (CARBOPAC™ PA 1, Dionex GmbH; Größe: 4x250 mm, Flußrate: 1 ml/min) zur Auftrennung des Stoffgemisches geleitet. Die einzelnen Bestandteile einer Probe wird mittels einer hinter die Trennsäule geschalteten Durchflußmeßzelle mit Goldelektrode und eines elektrochemischen Detektors (ED 40, Dionex;) analysiert. Für die Bestimmung von Kohlehydraten hat sich die gepulste Amperometrie, eine spezielle Form der Gleichspannungs-Amperometrie, bewährt. Das Meßprinzip geht auf das Prinzip der Elektrolyse zurück, das chemische Signal wird in ein elektrisches umgewandelt. Es wird der Strom gemessen, der bei einer an einem Elektrodenpaar angelegten Gleichspannung durch Redoxreaktion mit der zu analysierenden Flüssigkeit (= Elektrolyt) fließt. Die in der Flüssigkeit enthaltenen Substanzen reagieren als Redoxpartner mit den Elektroden. Bei der gepulsten Amperometrie wird der gemessene Strom über eine definierte Zeit integriert und das angelegte Potential verläuft in der betrachteten Zeit wellenförmig. Der mit der Meßzelle verbundene Detektor leitet das elektrische Signal an den Computer, der mit einem Auswertungsprogramm bestückt ist, weiter. Die Ergebnisdarstellung erfolgt in Form von einer zeitabhängigen Kurve. Die Gipfel dieser Kurve werden in [mV] angegeben und entsprechen den einzelnen Zuckerfraktionen in der Probe. Die in der Probe jeweils enthaltene Zuckermenge läßt sich nach Integration d.h nach Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) durch das Auswertungsprogramm errechnen.

Statistische Datenanalyse und Darstellungsweise

Für die Datenanalyse wurde das computergestützte Statistikprogramm SPSS™ (Version 8.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) eingesetzt. Die **Patientendaten** wurden mit dem WILCOXON-Test für 2 verbundene Stichproben statistisch auf signifikante Unterschiede zu zwei Zeitpunkten getestet. Es wurden drei Vergleiche vorgenommen: vor TIPS zu jeweils 1, 6 und 12 Monaten nach TIPS. Als signifikant verändert wurde ein Parameter betrachtet, wenn der p-Wert im betreffenden Vergleich $< 0,05$ war. Die Analyse der Verteilung der Nüchternblutglukose erfolgte mittels eines Chi-Quadrat-Tests. Die Daten der **Kontrollgruppe** wurden mit dem MANN-WHITNEY-U-Tests für 2 unverbundene Stichproben analysiert. Dabei wurden die Werte der Kontrollen nur mit den Werten der Patienten vor TIPS-Implantation verglichen. Als signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ betrachtet.

Die graphische Darstellung erfolgt mittels **Boxplots**. N bezeichnet die Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Das graue Kästchen ist die Interquartildistanz FS d.h. der Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile der Werte. Der schwarze Balken () kennzeichnet den Median. Die vom Kästchen ausgehenden Linien verlaufen zu den extremen Werten innerhalb der „inneren Eingrenzung“ d.h. der Bereich zwischen 5. und 95. Perzentile (entsprechend innerhalb 1,5xFS). Die Ausreißer liegen noch weiter außerhalb dieser Werte und sind folgendermaßen definiert: Ausreißer außerhalb * = zwischen 1,5 und 3xFS, Ausreißer weit außerhalb O = oberhalb 3xFS.

Die Daten im folgenden Ergebnisteil sind als Median (Mittelwert $\bar{x} \pm$ Standardfehler des Mittelwerts SEM) angegeben. Besteht ein signifikanter Unterschied, so ist der p-Wert in Klammern hinter dem Ergebnis angegeben.

Ergebnisse

Körperzusammensetzung

Körpergewicht und BMI

Das **Körpergewicht** stieg in den ersten sechs Monaten nach TIPS signifikant von 69,7 kg ($70,7 \pm 3,5$ kg) auf 77,0 kg ($76,7 \pm 4,27$ kg, $p = 0,001$) an (Abb.3).

Körpergewicht [kg]

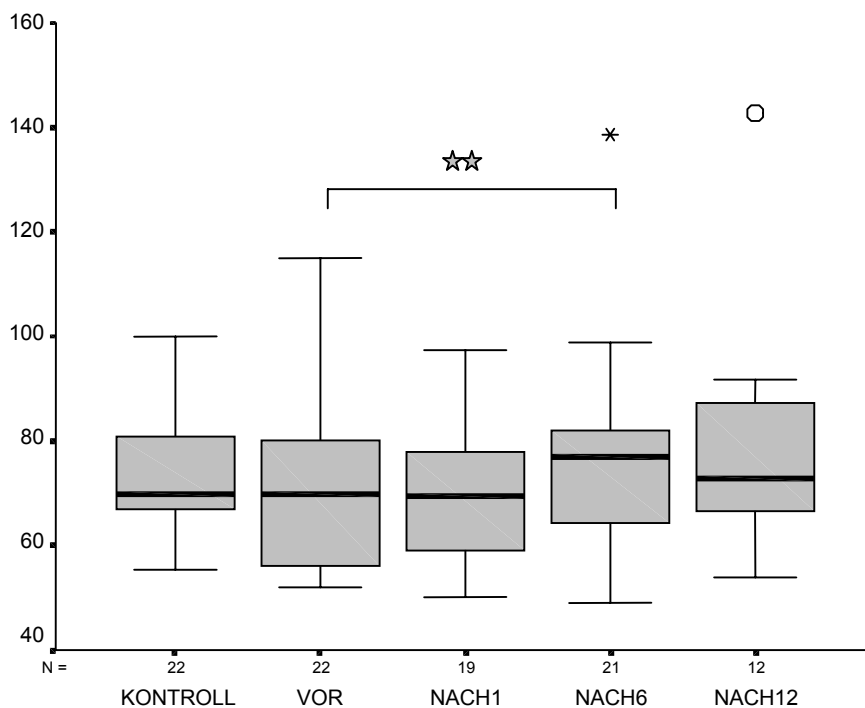


Abbildung 3: Boxplotdarstellung des Körpergewichts von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Im ersten Monat nach TIPS waren die gemessenen Werte unverändert (nach 1 Monat 69,5 kg ($70,3 \pm 3,2$ kg)). Nach 12 Monaten lag der Wert 72,7 kg ($79,6 \pm 6,6$ kg, $p = 0,05$) bei allerdings $n = 12$ Patienten jedoch nicht mehr signifikant höher als der Ausgangswert vor TIPS. Der Mittelwert des Gewichts der Kontrollgruppe 70 kg ($73,3 \pm 2,5$ kg) wich nicht signifikant von dem der Patientengruppe vor TIPS ab.

Der **body mass index (BMI)** ließ ebenfalls nach sechs Monaten einen signifikanten Anstieg um 2,4 kg/m² (von vorher 23,4 kg/m² (24,0 ± 1 kg/m²) auf 26,2 kg/m² (26,4 ± 1,2 kg/m², p < 0,001)) erkennen (Abb.4).

BMI [kg/ m²]

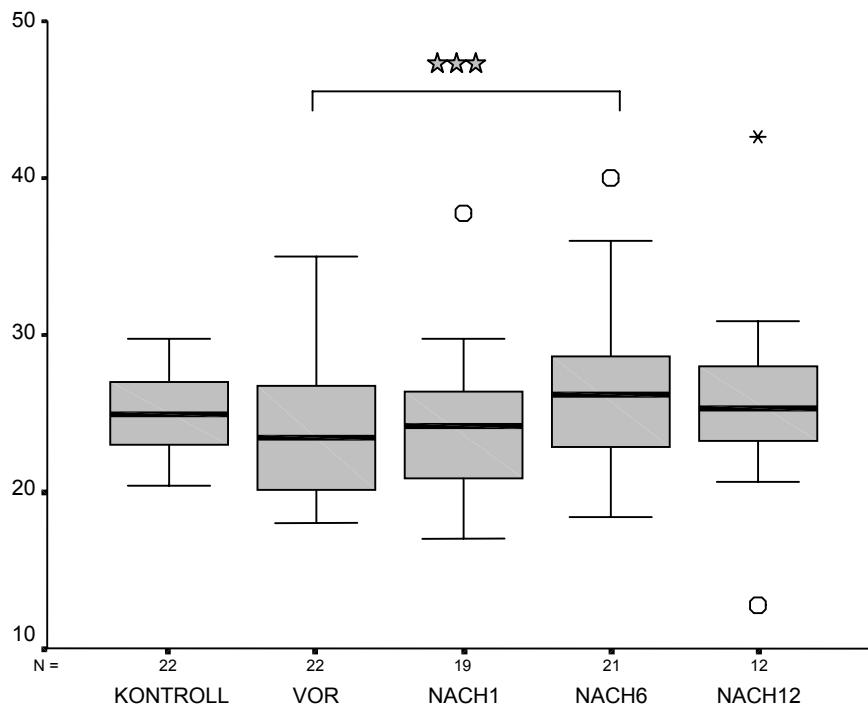


Abbildung 4: Boxplotdarstellung des Body mass index (BMI) von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆☆☆ = p < 0,001; ☆☆ = p < 0,01; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Der BMI der Patienten lag nach einem Monat bei 24,2 kg/m² (24,4 ± 1,1 kg/m²), 12 Monate nach dem Eingriff betrug er 25,3 kg/m² (25,9 ± 2,0 kg/m²). Beide Werte waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert vor TIPS. Der BMI der Kontrollpersonen (24,9 kg/m² (25 ± 0,5 kg/m²)) war dem der Patienten vor TIPS vergleichbar.

Lean body mass (LBM)

Die nach **Forbes** [34] berechnete LBM zeigte im Beobachtungszeitraum bei den Patienten einen allerdings nicht signifikanten Anstieg (vorher 37,3 kg (35,6 ± 2,2 kg), nach 1 Monat 30,98 kg (32,8 ± 2,3 kg), nach 6 Monaten 36,2 kg (41,0 ± 4,2 kg), nach 12 Monaten 46,5 kg (47,8 ± 5,2 kg)). Die LBM von Patienten vor TIPS unterschieden sich hochsignifikant vom Wert der Kontrollen (37,3 kg (35,6 ± 2,2 kg) Patienten vs. 54,5 kg (53,8 ± 2,4 kg) Kontrollen, p < 0,001) (Abb. 5).

LBM_{FORBES} [kg]

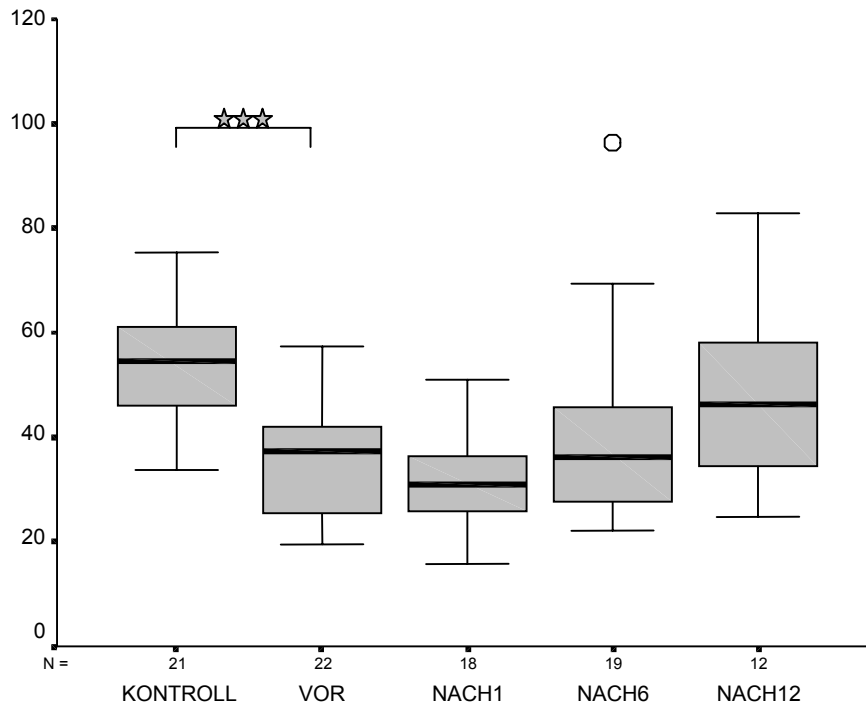


Abbildung 5: Lean body mass (LBM_{FORBES}) von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆☆☆ = $p < 0,001$; ☆☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Körperzellmasse (BCM)

Der **Phasenwinkel α** ist eine primäre Meßgröße der BIA und zur BCM korreliert. Sein Wert stieg tendentiell (6 Monate: $4,65^\circ$ ($4,74 \pm 0,16^\circ$) und 12 Monate $5,00^\circ$ ($4,93 \pm 0,21^\circ$)) nach TIPS nach einem initialen Abfall (1-Monatswert: $4,25^\circ$ ($4,37 \pm 0,28^\circ$)) zwar an, jedoch erreichten diese Veränderungen das Signifikanzniveau nicht. Der Ausgangswert der Patienten vor TIPS $4,40^\circ$ ($4,52 \pm 0,19^\circ$) lag allerdings hochsignifikant niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen $5,90^\circ$ ($5,97 \pm 0,14^\circ$, $p < 0,001$) (Abb. 6).

Phasenwinkel α [°]

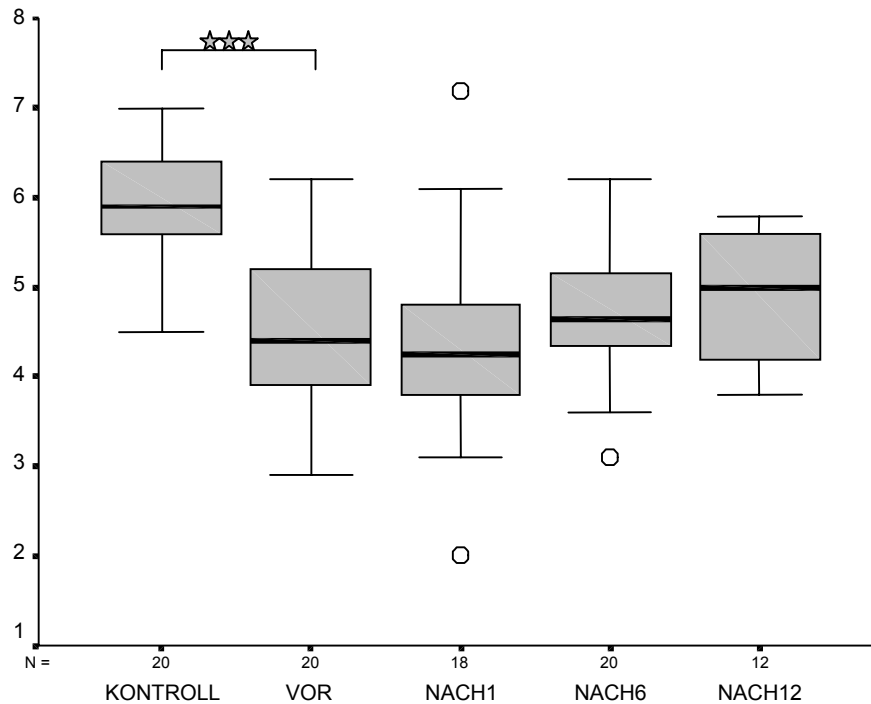


Abbildung 6: Boxplotdarstellung des Phasenwinkel α von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆☆☆ = $p < 0,001$; ☆☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Die aus den Messungen der bioelektrischen Impedanz nach der Herstellerformel berechnete **Körperzellmasse (BCM_{BIA})** war sechs Monate nach TIPS mit 23,9 kg ($24,7 \pm 1,7$ kg) signifikant größer als vor dem Eingriff (21,5 kg ($21,8 \pm 1,3$ kg, $p < 0,05$)). Nach 12 Monaten ließ sich ein abermals erhöhter Wert von 25,2 kg ($26,3 \pm 2,2$ kg) feststellen. Die Patienten besaßen vor TIPS eine signifikant geringere Körperzellmasse als die Kontrollpersonen (26,0 kg ($27,5 \pm 1,5$ kg, $p < 0,01$)) (Abb. 7).

BCM_{BIA} [kg]

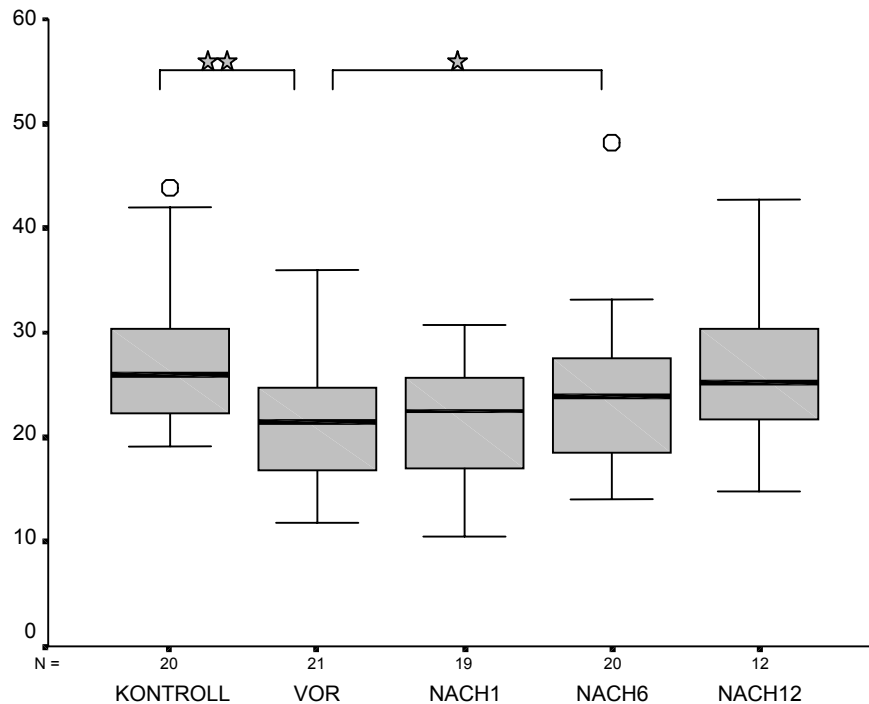


Abbildung 7: Boxplotdarstellung der BCM_{BIA} nach der Herstellerformel bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$, ☆ ☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Die **BCM_{BIA} nach Lautz [3]** stieg innerhalb der ersten 6 Monaten nach TIPS signifikant an (von 19,7 kg ($20,7 \pm 1,4$ kg) auf 23,5 kg ($23,7 \pm 1,7$ kg, $p < 0,05$ nach 6 Monaten). 1 Monat post-TIPS (20,6 kg ($20,4 \pm 1,3$ kg)) war noch keine signifikante Steigerung erkennbar. Auch der langfristige Trend nach 12 Monaten (25,2 kg ($25,2 \pm 2,0$ kg)) zeigte keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Wert vor TIPS, obwohl die Werte offenbar anstiegen. Die Kontrollgruppe war durch eine hochsignifikant größere BCM_{LAUTZ} (25,4 kg ($26,8 \pm 1,4$ kg), $p < 0,01$) im Vergleich zum Patientenkollektiv gekennzeichnet.

Wenn man die **BCM_{BIA} in % des KG** betrachtet, zeigte sich ein allerdings nicht signifikanter Anstieg von 31% ($31 \pm 1\%$ des KG vor TIPS) auf 30% ($32 \pm 2\%$ nach 1 Monat) bzw. 30% ($32 \pm 2\%$ des KG nach 6 Monaten) bzw. 33% ($35 \pm 3\%$ des KG nach 12 Monaten). Allerdings bestand ein hochsignifikanter Unterschied der Patientenwerte vor TIPS gegenüber den Kontrollen (37% ($37 \pm 1\%$, $p < 0,001$)).

In analoger Weise veränderte sich der Quotient **BCM_{BIA}/ Idealgewicht (IG)** (Abb. 8)

BCM_{BIA} [% des IG]

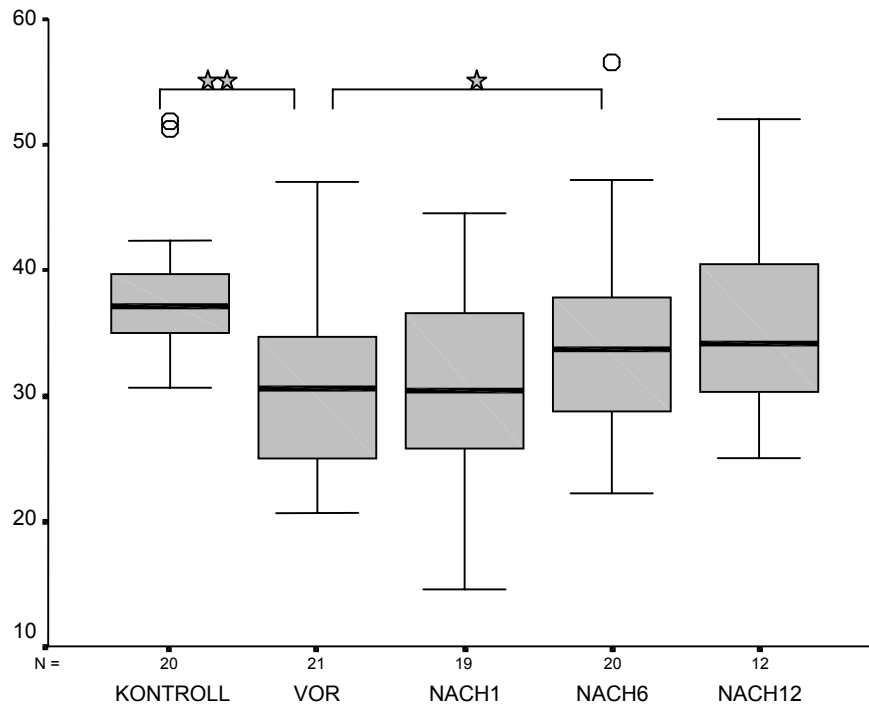


Abbildung 8: Boxplotdarstellung des Anteil der BCM_{BIA} am Idealgewicht (IG) bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$, ☆ ☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Sowohl die nach Watson [44] errechnete Sollmenge als auch die im Ganzkörperzähler gemessene **Kaliummenge (TBP)** zeigten einen hochsignifikanten Anstieg der Werte in den ersten sechs Monaten nach TIPS ($p < 0,001$) (Abb. 9, Tab. 12). Dabei war der Ausgangswert der Patienten hochsignifikant niedriger als das berechnete Soll. Das Verhältnis von gemessenen Istwerten zu berechneten Sollwerten stieg in den ersten 6 Monaten nach TIPS-Anlage signifikant an ($p < 0,01$).

Kalium [g]

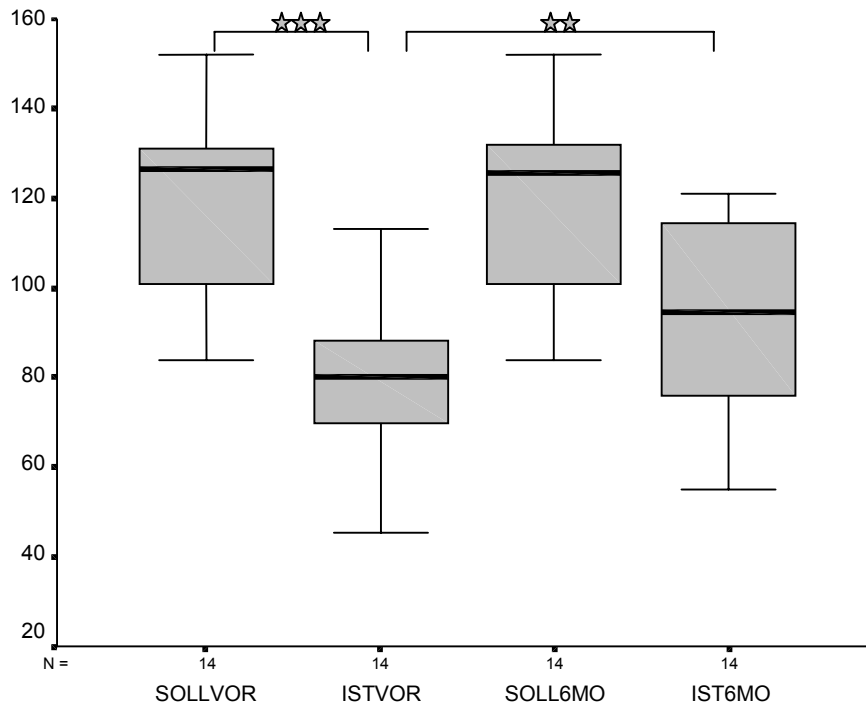


Abbildung 9: Boxplotdarstellung der Sollwerte des Ganzkörperkaliums nach Watson vor und 6 Monate nach TIPS sowie Istwerte von Patienten vor und 6 Monate nach TIPS;

☆ ☆ = $p < 0,01$ für Istwert vs. Sollwert vor TIPS und für Istwert vor TIPS vs. Istwert 6 Monate nach TIPS;

Die prozentuale Erfüllung des Normwertes des TBP nach Watson stieg in den ersten 6 Monaten nach TIPS-Anlage signifikant von 68% ($70 \pm 5\%$) auf 80% ($79 \pm 5\%$) an ($p < 0,01$) (Abb. 10).

Istwert/Sollwert TPB [%]

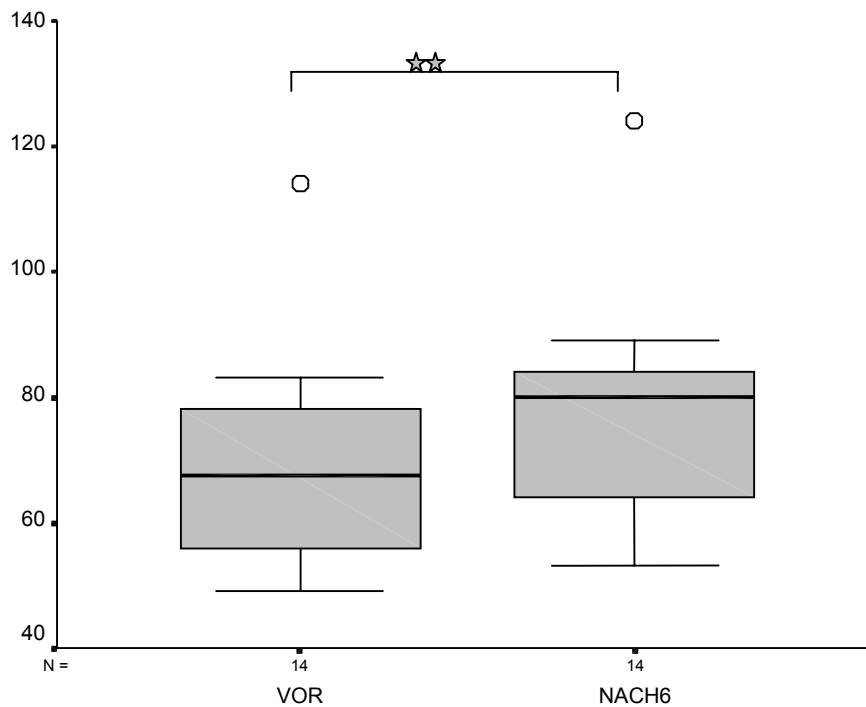


Abbildung 10: Boxplotdarstellung der prozentualen Erfüllung des Normwertes des Ganzkörperkaliums (TBP) nach Watson vor und 6 Monate nach TIPS;

☆ ☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 12: TBP-Ergebnisse

| Parameter | Vor TIPS | Nach 6 |
|-----------------------------------------------------|---------------|----------------|
| Geschätzter Sollwert TBP nach Watson [g] | 127 (117 ± 6) | 126 (118 ± 6) |
| Gemessener Istwert im Ganzkörperzähler [g] | 80 (81 ± 4) | 95 (93 ± 5) ## |
| Verhältnis Ist-/ Sollwert [% des erwarteten Wertes] | 68 (70 ± 5) | 80 (79 ± 5)## |

Angabe der Werte als Median (Mittelwert $\xi \pm \text{SEM}$); ## = p-Wert $< 0,01$ für Patienten vor vs. 6 Monate nach TIPS

Auch die aus der Ganzkörperkaliummessung berechneten Werte der **Körperzellmasse (BCM_{TBP})** stiegen nach 6 Monaten signifikant von 22,6 kg ($22,8 \pm 1,3$ kg) auf 27,7 kg ($27,0 \pm 1,9$ kg, $p < 0,05$) an. Zwischen diesen Istwerten und den nach McMillan [45] errechneten Sollwerten bestanden keine signifikanten Unterschiede (Abb.11). Das Verhältnis von Ist- zu Sollwert der BCM_{TBP} zeigte einen Anstieg von vor TIPS 86% ($88 \pm 5\%$) auf 103% ($105 \pm 5\%$) nach 6 Monaten, der knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,055$) verfehlte. Das Verhältnis von **BCM_{TBP} zu Körpergewicht bzw. Idealgewicht** hingegen veränderte sich nicht signifikant im Verlauf der 6 Monate (vorher 32,6% ($32,7 \pm 0,8\%$) vs. 34,0% ($36,6 \pm 1,5\%$) des KG).

BCM_{TBP} [kg]

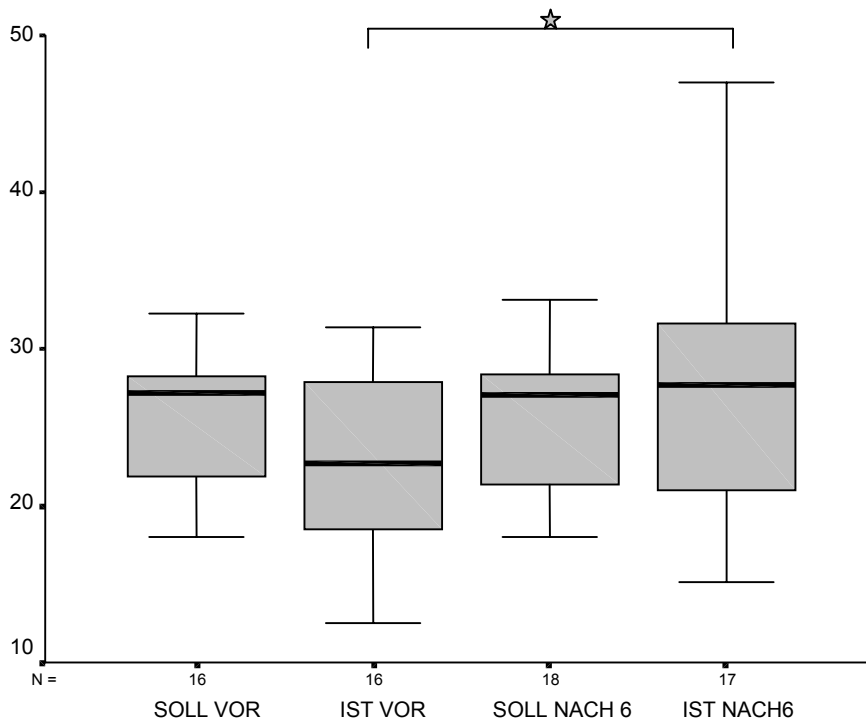


Abbildung 11: Boxplotdarstellung der Sollwerte der BCM_{TBP} nach McMillan vor und 6 Monate nach TIPS sowie der Istwerte von Patienten vor und 6 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$ für Istwert BCM_{TBP} vor vs. 6 Monate nach TIPS; ; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Muskelmasse

Die **Armmuskelfläche (AMA)** stieg von 42,6 kg ($44,7 \pm 3,9$ cm²) vor TIPS signifikant auf 47,0 kg ($53,1 \pm 3,9$ cm², $p = 0,001$) 6 Monate nach TIPS (Abb. 12). Bereits nach einem Monat nach TIPS ist ein positiver Trend absehbar 44,6 kg ($46,4 \pm 3,5$ cm²). 12 Monate nach TIPS war eine weitere Steigerung auf 56,6 kg ($57,5 \pm 3,8$ cm², $p < 0,01$) festzustellen. Der Vergleich der Daten der Patienten vor TIPS mit denen der Kontrollgruppe 45,9 kg ($46,6 \pm 2,2$ cm²) zeigte keine signifikanten

Abweichungen. Legte man die Normwerte von Frisancho [46] zugrunde, lagen von den 6 untersuchten männlichen Kontrollen 4 unterhalb der 25. und 1 oberhalb der 75. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile. Von 11 untersuchten Probandinnen lagen 2 unter der 25. und 3 oberhalb der jeweils entsprechenden 75. Perzentile. Wie erwartet wiesen damit in der Kontrollgruppe von n=17 untersuchten Individuen 29% einen unter der Norm und 24% einen über der Norm liegenden Wert auf.

AMA [cm²]

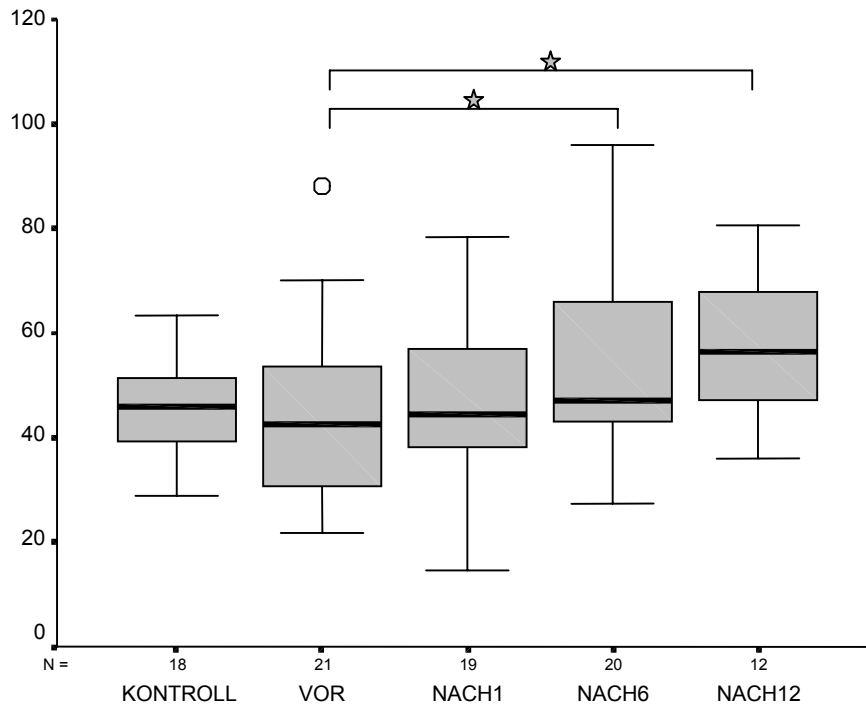


Abbildung 12: Boxplotdarstellung der Armmuskelfläche (AMA) von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$ für Patienten vor TIPS vs. 6 und vs. 12 Monate nach TIPS; grauer Kasten = Bereich 25.-75. Perzentile = Interquartildistanz FS; **■** = Median; Ausläufer des Kastens = Bereich 5.-95. Perzentile; Ausreißer: * = Wert unterhalb 3 FS, aber oberhalb 1,5 FS; O = Wert oberhalb 3 FS; N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Die Muskelmasse nach Heymsfield [47] (**Muskelmasse**_{HEYMSFIELD}) der Patienten stieg in den ersten 6 Monaten nach TIPS signifikant von 18,9 kg ($21,8 \pm 2,0$ kg) auf 24,0 kg ($26,7 \pm 1,9$ kg, $p < 0,001$) (Abb. 13). Bereits nach einem Monat 22,8 kg ($23,2 \pm 1,6$ kg, $p < 0,05$) lag eine signifikante Steigerung vor, die 12 Monate nach TIPS fortbestand (12-Monatswert 27,9 kg ($28,6 \pm 2,1$ kg, $p < 0,01$)). Die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe 23,3 kg ($23,7 \pm 1,2$ kg) und Patienten (18,9 kg ($21,8 \pm 2,0$ kg)) waren nicht signifikant.

Muskelmasse_{HEYMSFIELD} [kg]

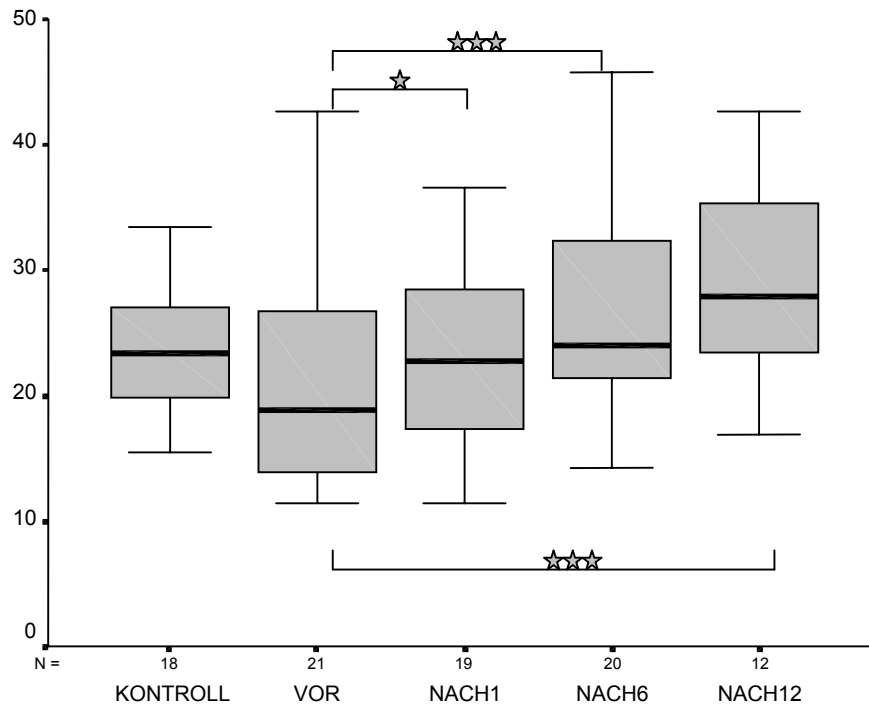


Abbildung 13: Muskelmasse von Kontrollen und Patienten nach Heymsfield vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$, ☆ ☆ ☆ = $p < 0,001$; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Vom Ausgangswert vor TIPS (67% ($64 \pm 5\%$ des erwarteten Werts)) sank der **Kreatininindex** nach einem Monat ab (50% ($60 \pm 6\%$ des erwarteten Werts)), und zeigte nach 6 Monaten (67% ($79 \pm 7\%$)) und nach 12 Monaten (82% ($86 \pm 8\%$)) eine zunehmende Tendenz, ohne daß dieser Anstieg signifikant wurde. Zwischen der Kontrollgruppe 105% ($107 \pm 4\%$ des erwarteten Werts) und dem Ausgangswert der Patienten vor TIPS (67% ($64 \pm 5\%$ des erwarteten Werts)) fand sich ein hochsignifikanter Unterschied (Abb.14). Der Kreatininindex der Patienten war hochsignifikant geringer als der der Kontrollen.

Kreatininindex [% des erwarteten Werts]

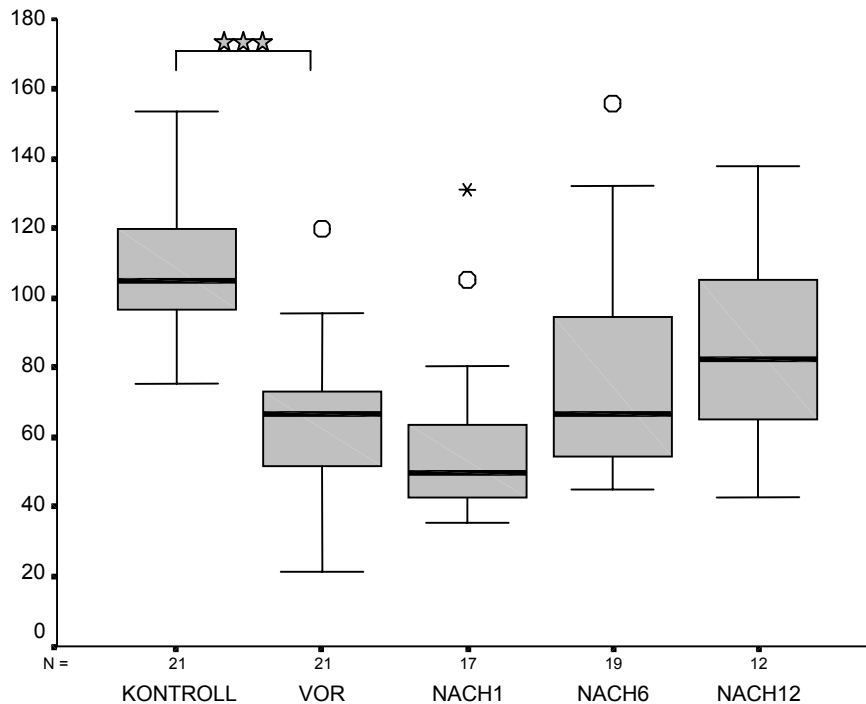


Abbildung 14: Boxplotdarstellung des Kreatininindex von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ ☆ ☆ = $p < 0,001$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Fettmasse

Die Ergebnisse der Berechnungen der **Armfetthfläche (AFA)** aus den mittels Hautfaltendicke- und MAC-Messung erhobenen Daten zeigten, daß sich dieser Parameter im gesamten Untersuchungszeitraum nicht signifikant veränderte. Weder nach 1 ($17,3 \text{ cm}^2$ ($19,5 \pm 2,4 \text{ cm}^2$)) noch nach 6 Monaten ($20,3 \text{ cm}^2$ ($22,2 \pm 2,9 \text{ cm}^2$)) oder einem Jahr ($16,3 \text{ cm}^2$ ($24,5 \pm 5 \text{ cm}^2$)) war ein signifikanter Unterschied zum Vorwert ($21,8 \text{ cm}^2$ ($23,2 \pm 2,6 \text{ cm}^2$)) festzustellen. Es waren keine signifikanten Unterschiede in der AFA zwischen Kontrollgruppe ($25,8 \text{ cm}^2$ ($27,5 \pm 2,2 \text{ cm}^2$)) und Patientengruppe erkennbar. Die Kontrollgruppe entsprach in der Verteilung der Werte fast den Normwerten der AFA nach Frisancho [46] (2 der 11 untersuchten Frauen lagen unter der 25. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile, 2 der 6 untersuchten Männer befanden sich über der entsprechenden 75. Perzentile.)

Energiestoffwechsel

Die Schätzung des Grundumsatzes nach der Formel von **Harris und Benedict** [52] zeigten einen signifikanten Anstieg des REE_{HB} von 1469 kcal (1518 ± 68 kcal/d) auf 1535 kcal/d (1574 ± 75 kcal/d, $p < 0,01$) nach 6 Monaten (Abb. 15). Zwischen den Werten der Kontrollpersonen (1459 kcal (1529 ± 50 kcal/d)) und denen der Patienten vor TIPS bestanden keine signifikanten Unterschiede. REE_{HB} [kcal/d]

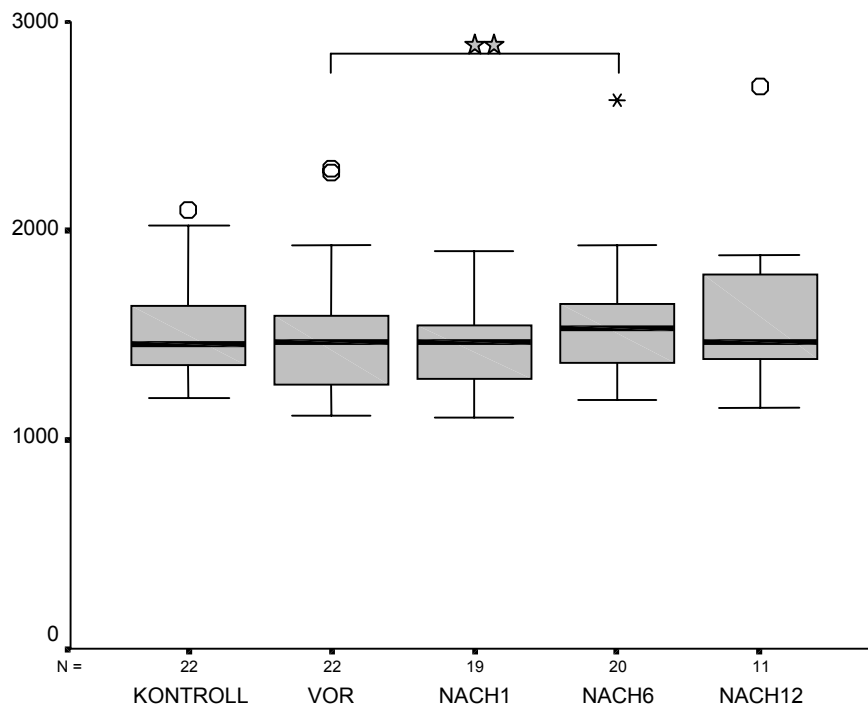


Abbildung 15: Boxplotdarstellung des geschätzten Grundumsatzes nach Harris & Benedict (REE_{HB}) von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6, und 12 Monate nach TIPS;

☆☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Auch der **gemessene REE** (REE_{KALO}) [54] ließ einen signifikanten Anstieg von vor TIPS 1445 kcal (1487 ± 52 kcal/d) auf 1549 kcal (1611 ± 61 kcal/d, $p < 0,05$) nach 6 Monaten erkennen. Der 1-Monatswert (1539 kcal (1596 ± 64 kcal/d, $p < 0,05$)) war ebenfalls signifikant höher als der Ausgangswert vor TIPS (Abb.16), der 12-Monatswert (1542 kcal (1572 ± 75 kcal/d)) hingegen nicht. Der Ausgangswert der Patienten vor TIPS wich nicht signifikant vom Wert der Kontrollgruppe (1449 kcal (1484 ± 50 kcal/d)) ab.

REE_{KALO} [kcal/d]

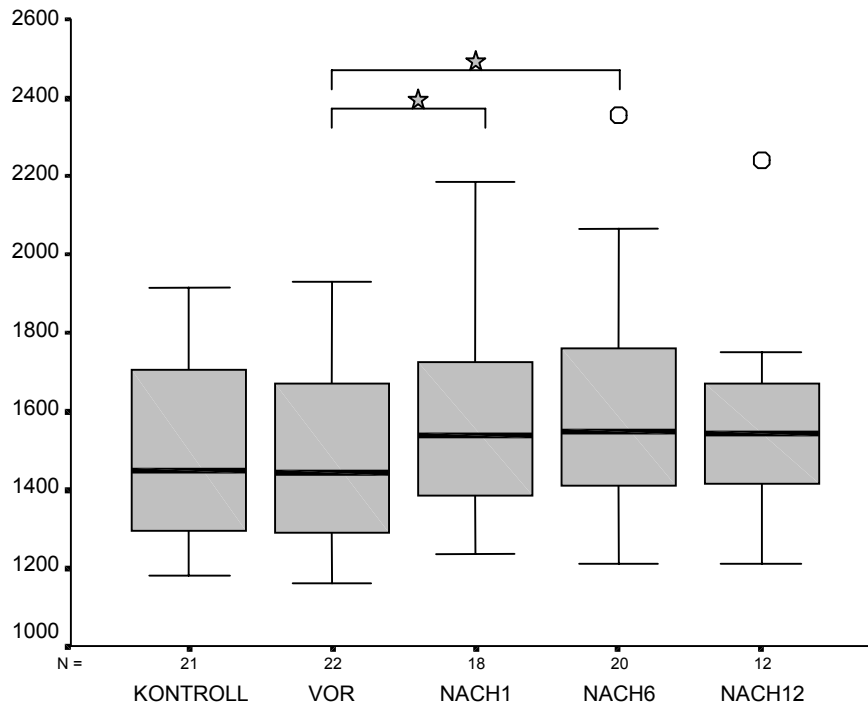


Abbildung 16: Boxplotdarstellung des gemessenen Grundumsatzes (REE_{KALO}) bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Die **Differenz von berechnetem und gemessenem REE** (REE_{HB} - REE_{KALO}) zeigte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung zum Ausgangswert und zu keinem Zeitpunkt hyper- oder hypometabole Werte (Ausgangswert: 0,4% (-0,4 ± 2,4%), 1-Monatswert 9,4% (7,7 ± 2,0%), 6-Monatswert: 3,0% (4,2 ± 2,0%), 12-Monatswert: 0,74% (-0,3 ± 3,1%)). Die Werte der Patienten zeigten keine signifikante Abweichung von denen der Kontrollgruppe (-5,9% (-2,5 ± 1,8%)).

Der **RQ** wies keine signifikanten Veränderungen auf. Der Vorwert liegt bei 0,83 (0,84 ± 0,01), nach einem Monat wurde im Mittel ein Wert von 0,85 (0,85 ± 0,01) gemessen. Nach 6 Monaten ergab sich ein Wert von 0,84 (0,84 ± 0,01) und nach 12 Monaten betrug der Mittelwert des RQ 0,84 (0,86 ± 0,02). Auch waren keine signifikanten Unterschiede im RQ der Patienten vor TIPS und dem RQ der Kontrollpersonen mit 0,83 (0,84 ± 0,02) zu finden.

Die anfängliche **Fettoxidationsrate** (OR_{Fett}) war bei Patienten vor TIPS mit 53% (51 ± 4%) gegenüber 17% (25 ± 4%, $p = 0,001$) bei Kontrollen signifikant erhöht. Sie zeigte nach TIPS eine abnehmende, aber nicht signifikante Tendenz (Abb.17). Die **KH-Oxidationsrate** (OR_{KH}) war bei den Patienten (42% (42 ± 4%)) vergleichbar der der Kontrollen (38% (42 ± 6%)).

OR_{Fett} [% des REE_{KALO}]

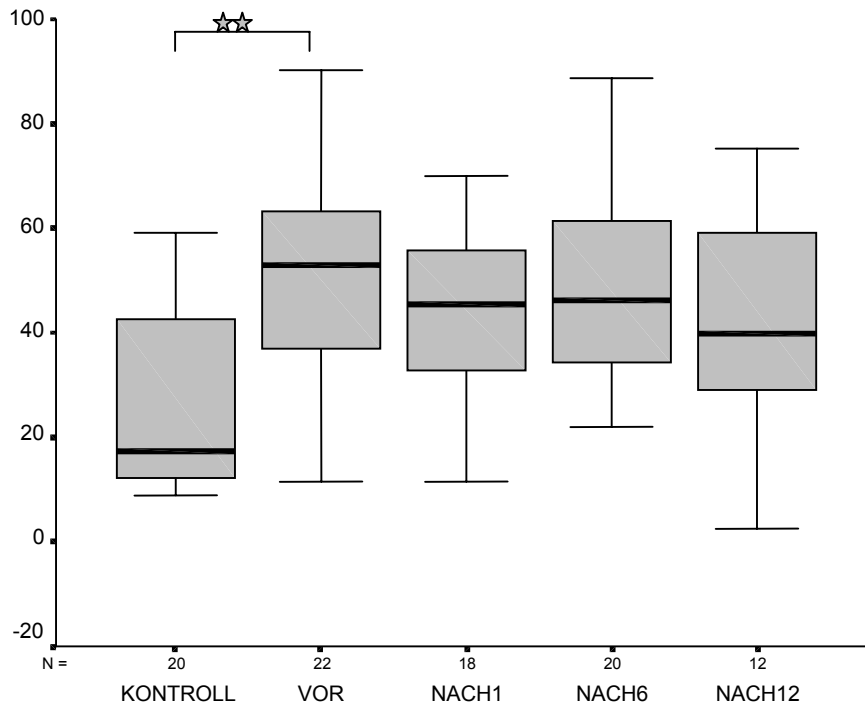


Abbildung 17: Boxplotdarstellung der Fettoxidationsrate in % des REE_{KALO} bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ ☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Bei Betrachtung der Patientendaten und der Daten der Kontrollpersonen zum **auf das KG bezogenen REE_{KALO}** zeigte sich, daß die Patienten einen signifikant höheren REE/ kg KG besaßen ($p < 0,01$) (Abb. 18). Es stellte sich die Frage nach einem per se gesteigerten Energieverbrauch der einzelnen Zelle. Doch der **auf die BCM bezogene REE** oder spezifische Grundumsatz wies in dieser Studie keine signifikanten Veränderungen im Meßzeitraum auf, unabhängig davon, ob der REE_{KALO} auf die BCM_{BIA} nach Lautz oder auf die BCM_{TBP} bezogen wurde. Jedoch war der REE_{KALO}/ BCM_{BIA} des Patientenkollektivs vor TIPS hochsignifikant höher als der Wert der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Sowohl der auf das KG (Abb. 18) bezogene als auch der auf die BCM (Abb. 19) bezogene REE_{KALO} zeigten eine sinkende Tendenz nach TIPS-Implantation, die jedoch im Beobachtungszeitraum nicht signifikant wurde. Bei beiden Parametern waren die Werte der Patienten vor TIPS signifikant höher als die der Kontrollpersonen.

Tabelle 13: Ergebnisse spezifischer REE

| Parameter | Kontrolle | Vor TIPS | Nach 1 | Nach 6 | Nach 12 |
|-----------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| REE _{KALO} /kg KG | 20,0 (20,3 ± 0,4) | 21,3 (21,4 ± 0,5) ** | 22,7 (22,7 ± 0,6) | 21,3 (21,5 ± 0,7) | 20,6 (20,3 ± 0,8) |
| REE _{KALO} /BCM _{BIA} | 55,3 (55,4 ± 1,6) | 75,7 (76,2 ± 4,4) *** | 79,4 (80,6 ± 2,1) | 64,9 (68,7 ± 3,3) | 61,43 (63,8 ± 3,4) |
| REE _{KALO} /BCM _{TBP} | (keine Daten) | 66,4 (67,0 ± 2,5) | (keine Daten) | 57,47 (61,3 ± 2,9) | (keine Daten) |

Angabe der Werte als Median (Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SEM}$); ** = p-Wert < 0,01 und *** = p-Wert < 0,001 für Patienten vor TIPS vs. Kontrollen

REE_{KALO} / kg KG [kcal/ kg KG]

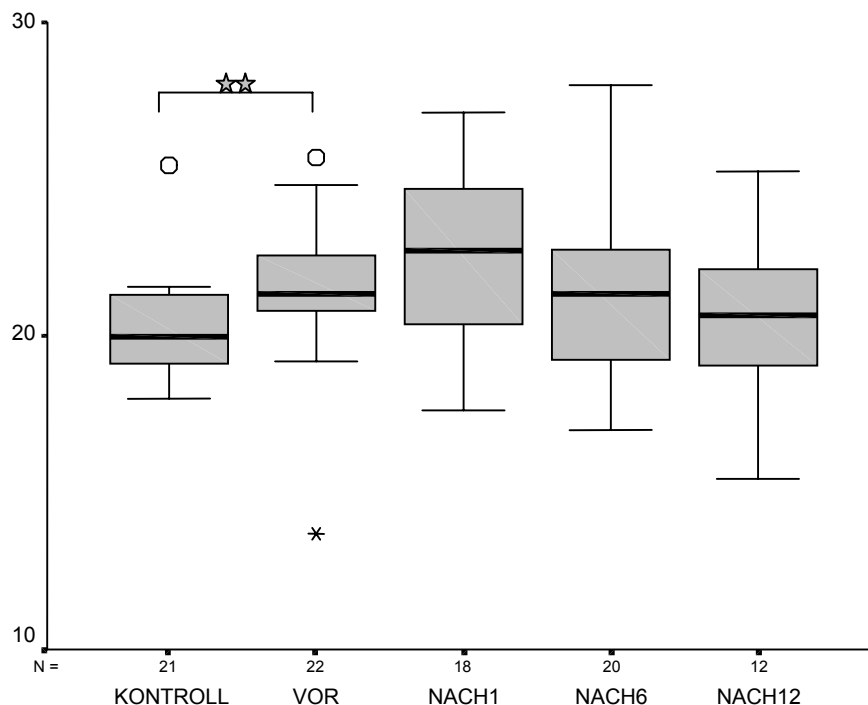


Abbildung 18: Boxplotdarstellung des REE_{KALO} pro kg KG bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ ☆ = p < 0,01; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

REE_{KALO}/ kg BCM_{BIA} [kcal/ kg BCM]

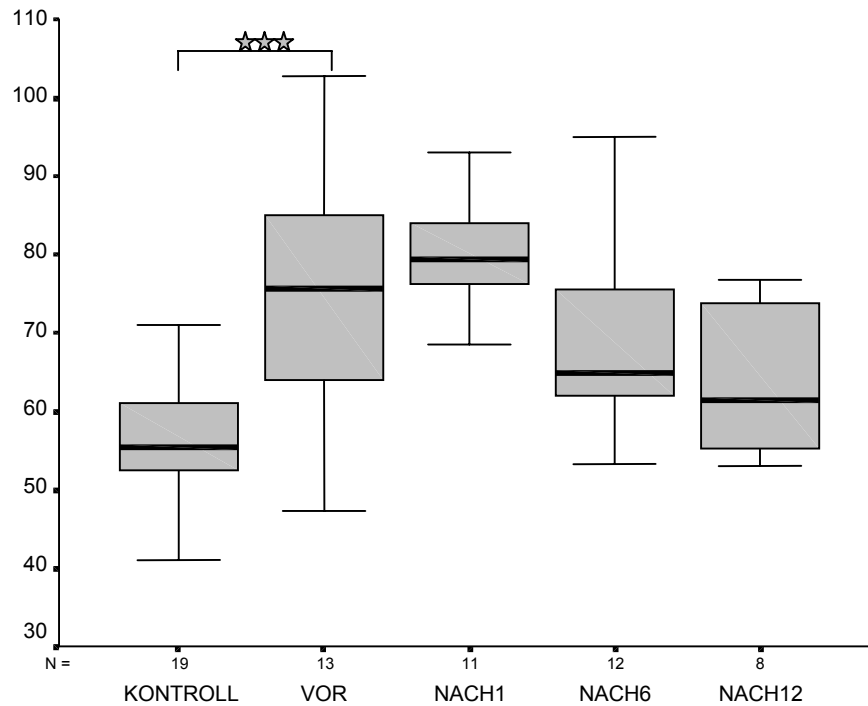


Abbildung 19: Boxplotdarstellung des REE_{KALO}/ kg BCM_{BIA} von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ ☆ ☆ = p < 0,001; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Ernährung und Energiebilanz

Kalorien- und Nährstoffaufnahme

Die **Gesamtkalorienaufnahme** stieg in den ersten 6 Monaten nach TIPS signifikant von 2012 kcal/d (2270 ± 203 kcal/d) auf 2466 kcal/d (2589 ± 220 kcal/d, $p < 0,05$) an (Abb. 20).

Gesamtkalorienaufnahme [kcal/d]

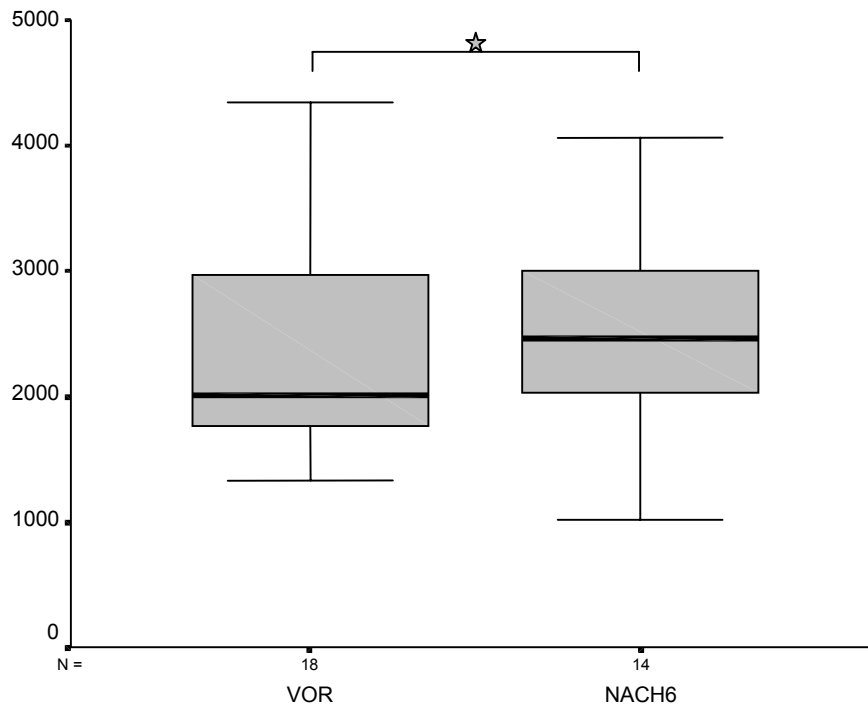


Abbildung 20: Boxplotdarstellung der Gesamtkalorienaufnahme von Patienten vor und 6 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$; Angabe von Median (**■**), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Die **non-protein-Kalorienaufnahme** ist die Summe der als KH und als Fett aufgenommenen Kalorienmengen. Dieser Parameter veränderte sich ebenfalls signifikant gegenüber dem Vorwert im Sinne eines Anstieg von 1722 kcal/d (1947 ± 179 kcal/d) auf 2052 kcal/d (2185 ± 191 kcal/d, $p < 0,05$) (Abb. 21).

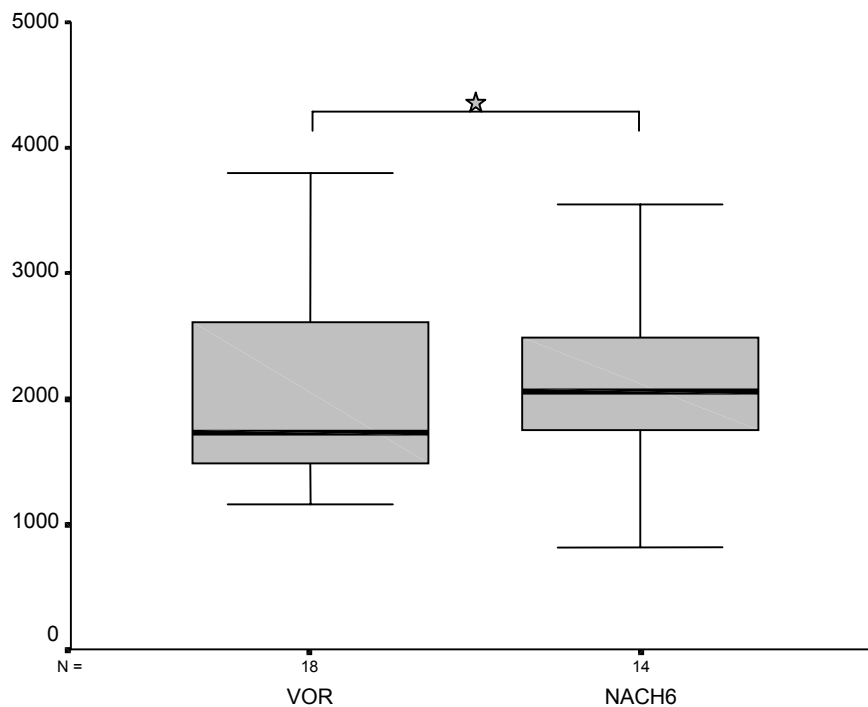


Abbildung 21: Boxplotdarstellung der non-protein-Kalorienaufnahme bei Patienten vor und 6 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Beide Parameter waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich was den Vergleich mit den Werten der Kontrollgruppe (Gesamtkalorienaufnahme: 1886 kcal/d (2078 ± 142 kcal/d); non-protein-Kalorienaufnahme: 1608 kcal/d (1799 ± 127 kcal/d)) betrifft.

Keiner der Grundnährstoffe stellte sich in der statistischen Analyse in einem der durchgeführten Vergleiche als signifikant verändert im Sinne der Definition dar, weder im Vergleich der Patientendaten zu den verschiedenen Zeitpunkten mit den Ausgangswerten der Parameter vor TIPS noch im Vergleich der Ausgangswerte mit denen der Kontrollgruppe.

Im Vergleich der **Kohlenhydrataufnahme** vor TIPS (2,92 g/ kg KG ($3,2 \pm 0,2$ g/ kg KG)) mit der Zufuhr nach TIPS (3,5 g/ kg KG ($3,5 \pm 0,3$ g/ kg KG)) fiel keine signifikante Veränderung auf. Jedoch ist der p-Wert dieses Vergleiches mit $p = 0,050$ gerade an der Grenze zur Signifikanz. Der Wert der Kontrollen für die KH- Aufnahme lag bei 2,8 g/ kg KG ($3,1 \pm 0,3$ g/ kg KG).

Auch bei der **Fettaufnahme** gab es keine signifikanten Alterationen nach TIPS (vorher 1,3 g/ kg KG ($1,4 \pm 0,1$ g/ kg KG) vs. 1,4 g/ kg KG ($1,4 \pm 0,2$ g/ kg KG) nach 6 Monaten). Der Kontrollwert für die Fettaufnahme betrug 1,2 g/ kg KG ($1,3 \pm 0,1$ g/ kg KG) und war damit nicht signifikant different zum Ausgangswert des Patientenkollektivs vor TIPS.

Bezüglich der Signifikanz gilt für die Veränderungen bei der **Proteinaufnahme** der Patienten in den ersten 6 Monaten nach TIPS das gleiche wie für die KH- Aufnahme: der p-Wert war mit $p=0,050$ grenzwertig und damit im Sinne der oben getroffenen Definition nicht signifikant (Wert vor TIPS: $1,1 \text{ g/ kg KG}$ ($1,1 \pm 0,1 \text{ g/kg KG}$) vs. $1,2 \text{ g/ kg KG}$ ($1,2 \pm 0,1 \text{ g/kg KG}$) 6 Monate nach TIPS). Die Kontrollen wiesen einen Wert von $1,0 \text{ g/kg KG}$ ($1,0 \pm 0,1 \text{ g/kg KG}$) auf.

Energiebilanz

In der Energiebilanz aus Kalorienaufnahme und Kalorienverbrauch waren im Studienzeitraum ebenfalls keine signifikanten Veränderungen in der Patientengruppe erkennbar, unabhängig davon, ob die Gesamtkalorienaufnahme oder die nicht-protein Kalorienaufnahme zugrunde gelegt wurden. Der Wert nach 6 Monaten wich nicht statistisch signifikant vom Wert vor TIPS ab. Damit liegt die Kalorienaufnahme über dem Verbrauch und es lag eine positive Energiebilanz zu beiden Zeitpunkten vor. Auch bei Vergleich der Ausgangswerte der beiden Parameter mit denen der Kontrollgruppe ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen (Tab. 14).

Tabelle 14: Ergebnisse Energiebilanz

| Parameter | Kontrollen | Vor TIPS | Nach 6 |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Gesamtbilanz [kcal/d] | 290 (181 ± 132) | 192 (330 ± 165) | 350 (456 ± 199) |
| Non-prot. Bilanz [kcal/d] | 47 (-129 ± 117) | -176 (8 ± 142) | -30 (52 ± 179) |

Leberfunktion

CHILD-PUGH-Score

Trotz einer signifikanten Reduktion der Aszitesmenge (s.u.) gab es keine statistisch signifikante Veränderung in der Summe der CHILD-PUGH-Punkte. Zu Studienbeginn hatten die Patienten einen Mittelwert von 8,0 ($7,6 \pm 0,5$) Punkten. Die Vergleiche dieses Wertes brachten weder mit dem 1-Monatswert (8,0 ($7,6 \pm 0,6$) Punkte), noch mit dem 6-Monatswert (7,0 ($6,8 \pm 0,5$) Punkte) oder dem 12-Monatswert (7,0 ($6,8 \pm 0,7$) Punkte) eine signifikante Befundänderung. Die Häufigkeitsverteilung der Patienten nach CHILD-Klasse A, B und C ist in Tabelle 15 dargestellt:

Tabelle 15: Verteilung der CHILD- Stadien nach TIPS

| Zeitpunkt | N | CHILD A | CHILD B | CHILD C |
|-----------|----|---------|---------|---------|
| Vor TIPS | 22 | 7 | 11 | 4 |
| 1 Monat | 18 | 5 | 8 | 5 |
| 6 Monate | 21 | 8 | 11 | 2 |
| 12 Monate | 12 | 4 | 7 | 1 |

Teilfunktionen

Leberläsion

Keines der untersuchten Enzyme zeigte im Untersuchungszeitraum bei den Patienten in einem der durchgeführten Vergleiche eine signifikante Veränderung seiner Konzentration im Blut. Mit Ausnahme der ALAT waren alle unten genannten Leberenzyme im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den Patienten signifikant erhöht.

Trotz der scheinbaren Besserung der Werte in der ersten Hälfte des Studienzeitraumes zeigte der Vergleich der Werte der **ALAT** zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mit dem Ausgangswert keine statistisch signifikanten Unterschiede. Interessant ist auch das Ergebnis, daß der Mittelwert der Kontrollpersonen in diesem Parameter im MANN-WHITNEY-U-Test nicht signifikant besser waren als der der Patienten, zumal es sich um ein für die Leber relativ spezifisches Enzym handelt. Die Konzentration der **ASAT** der Patienten zeigte zunächst im ersten Monat nach TIPS eine leichte Senkung, stieg dann aber wieder an, auch wenn der Anstieg nicht statistisch signifikant war. Der Ausgangswert der ASAT der Patienten war signifikant höher als der der Kontrollpersonen.

Tabelle 16: Parameter der Leberläsion-Ergebnisse

| Parameter | Kontrolle | Vor TIPS | Nach 1 | Nach 6 | Nach 12 |
|------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|
| ALAT (U/l) | 12 (12 ± 1) | 13 (22 ± 7) | 15 (16 ± 3) | 14 (16 ± 2) | 20 (20 ± 2) |
| ASAT (U/l) | 8 (8 ± 0,5) | 18 (21 ± 3) *** | 18 (19 ± 2) | 18 (21 ± 3) | 23 (32 ± 6) |

Angabe der Werte als Median (Mittelwert $\xi \pm$ Standardfehler des Mittelwerts SEM); *** = p-Wert < 0,001 für Patienten vor TIPS vs. Kontrollen

Cholestase anzeigende Enzyme

Die γ -GT-Konzentration der Patienten veränderte sich ebenfalls nicht signifikant im Vergleich zum Ausgangswert, der recht hoch war. Es ließ sich auch kein einheitlicher Trend in Richtung einer Verbesserung oder Verschlechterung erkennen. Deutlich war jedoch der signifikant höhere Wert der Patienten vor TIPS im Vergleich zum Mittelwert der gesunden Kontrollpersonen.

Bei der **AP** fiel eine initiale Konzentrationszunahme auf. Dann schien sich der Wert nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert auf diesen wieder zuzubewegen. Insgesamt war jedoch keine statistische Signifikanz im Vergleich zum Ausgangswert vor TIPS festzustellen. Auch die AP zeigte eine signifikant erhöhte Ausgangskonzentrationen der Patienten, wenn man diese mit denen der Kontrollen vergleicht.

Tabelle 17: Parameter der Cholestase-Ergebnisse

| Parameter | Kontrolle | Vor TIPS | Nach 1 | Nach 6 | Nach 12 |
|--------------------|--------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| γ -GT (U/l) | 11 (12 ± 1) | 101 (112 ± 18) *** | 100 (148 ± 34) | 88 (124 ± 27) | 109 (161 ± 38) |
| AP (U/l) | 99 (100 ± 6) | 191 (218 ± 23) *** | 236 (256 ± 30) | 240 (240 ± 22) | 206 (224 ± 26) |

Median (Mittelwert $\xi \pm$ Standardfehler des Mittelwerts SEM), *** = p-Wert < 0,001 für Patienten vor TIPS vs. Kontrollen

Lebersyntheseparameter

Keiner der gemessenen Lebersyntheseparameter zeigte innerhalb der ersten 6 Monate nach TIPS eine signifikante Befundbesserung. Jedoch waren mit Ausnahme des Quickwertes auch keine statistisch signifikanten Verschlechterungen zu verzeichnen. Die Werte der Patienten waren, wenn man vom Serumharnstoff (siehe Punkt „Nierenfunktion“) absieht, signifikant niedriger als die der Kontrollen.

Im ersten Monat nach TIPS war die Konzentration des **Serumalbumins** nahezu gleich dem Ausgangswert. Der Wert änderte sich in den ersten 6 Monaten nach TIPS im Vergleich zum Ausgangswert vor TIPS nicht signifikant und der 12-Monatswert ähnelte dem 6-Monatswert. Das Serumalbumin war in seiner Konzentration vor TIPS gegenüber dem Mittelwert der Kontrollpersonen signifikant erniedrigt.

Auch bei der **Cholinesterase** war keine signifikante Befundänderung im Studienzeitraum zu verzeichnen, wenn man den Vorwert vor TIPS als Vergleichswert der anderen Untersuchungszeitpunkte setzt. Der Mittelwert der Kontrollen war signifikant höher als der der Patienten vor TIPS.

Die **Cholesterinkonzentration** war bei den Patienten in der Relation zum Wert vor TIPS (mg/dl) konstant. Die zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten gemessenen Konzentrationen wichen vom Ausgangswert nicht signifikant ab. Die Kontrollen hatten im Mittel einen Cholesterinwert welcher sich als signifikant erhöht zu den Patientenwerten vor TIPS erwies.

Tabelle 18: Lebersyntheseparameter-Ergebnisse

| Parameter | Kontrolle | Vor TIPS | Nach 1 | Nach 6 | Nach 12 |
|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Serumalbumin (g/dl) | 4,7 (3,7 ± 0,1) | 3,7 (3,7 ± 0,1) *** | 3,8 (4,0 ± 0,1) | 4,0 (3,9 ± 0,2) | 4,1 (4,7 ± 0,1) |
| Cholinesterase (KU/l) | 5,4 (3,1 ± 0,4) | 2,7 (3,0 ± 0,4) *** | 2,8 (3,1 ± 0,2) | 3,1 (3,2 ± 0,3) | 2,9 (5,4 ± 0,2) |
| Cholesterin (mg/dl) | 220 (171 ± 10) | 159 (188 ± 12) ** | 168 (188 ± 14) | 172 (167 ± 22) | 171 (214 ± 8) |

Median (Mittelwert \bar{x} ± Standardfehler des Mittelwerts SEM); ** = p-Wert < 0,01, *** = p-Wert < 0,001 für Patienten vor TIPS vs. Kontrollen

Der **Quick-Wert** zeigte als einziger Parameter in dieser Gruppe eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert vor TIPS (74% (76 ± 3%)). Diese Verringerung trat nicht sofort ein (1-Monatswert: 74% (75 ± 3%)), sondern wurde erst nach 6 Monaten signifikant (73% (71 ± 3%, p < 0,01)) (Abb. 22). Der Trend setzte sich fort und der Mittelwert der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt 12 Monate befand sich bei 70% (66 ± 4%, p < 0,05) und war damit ebenfalls signifikant erniedrigt im Vergleich zum Ausgangswert. Die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen war mit einem Wert von 94% (94 ± 2%, p < 0,001) hochsignifikant besser als die der Patienten vor TIPS.

Quick-Wert [% des Normwertes]

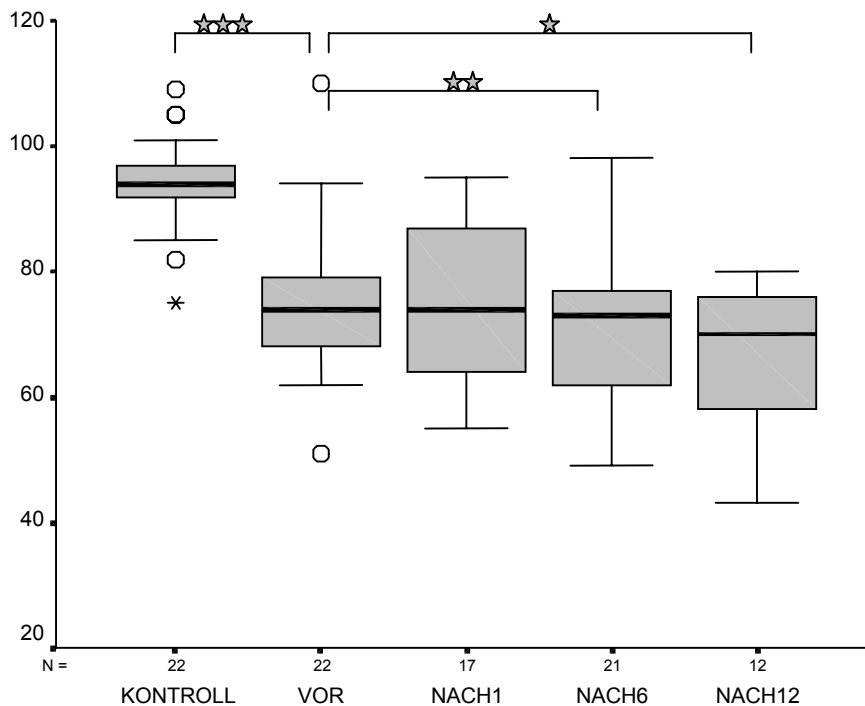


Abbildung 22: Boxplotdarstellung des Quick-Wert der Kontrollen und der Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$, ☆ ☆ = $p < 0,01$; ☆ ☆ ☆ = $p < 0,001$; Angabe von Median (■), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

In der Konzentration des gesamten Bilirubins im Blut waren zu keinem Zeitpunkt nach TIPS signifikante Veränderungen zum Wert vor TIPS 1,64 mg/dl ($2,5 \pm 0,6$ mg/dl) auffällig. Die Analyse der Blutproben der Patienten 1 Monat nach TIPS offenbarte eine nahezu unverändert hohe Konzentration von 1,7 mg/dl ($2,2 \pm 0,3$ mg/dl) Bilirubin, die 6-Monatsanalyse erbrachte mit einem Wert von 1,7 mg/dl ($2,3 \pm 0,3$ mg/dl) ein ähnliches Ergebnis. Die mittlere Konzentration des Bilirubins betrug nach 12 Monaten 1,9 mg/dl ($2,8 \pm 0,6$ mg/dl) und war damit eher höher als vor TIPS. Der Wert der Kontrollgruppe für Bilirubin war mit 0,8 mg/dl ($0,8 \pm 0,1$ mg/dl) hochsignifikant besser als der Ausgangswert der Patienten vor TIPS ($p < 0,001$).

Bei der Ammoniakkonzentration jedoch wurde eine signifikante Erhöhung des Spiegels von vor TIPS 45 $\mu\text{mol/l}$ (54 ± 6 $\mu\text{mol/l}$) auf 60 $\mu\text{mol/l}$ (64 ± 8 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$) 6 Monate nach TIPS erkennbar (Abb 23). Dieser Trend deutete sich bereits im 1- Monatswert (52 $\mu\text{mol/l}$ (59 ± 5 $\mu\text{mol/l}$)) an, war zu diesem Zeitpunkt aber noch nicht signifikant höher als der Ausgangswert. Auch der langfristige Trend nach 12 Monaten (69 $\mu\text{mol/l}$ (74 ± 7 $\mu\text{mol/l}$)) wies, obwohl ebenfalls nicht signifikant, in die Richtung einer weiteren NH_3 - Konzentrationserhöhung im Blut.

NH₃ [μmol/l]

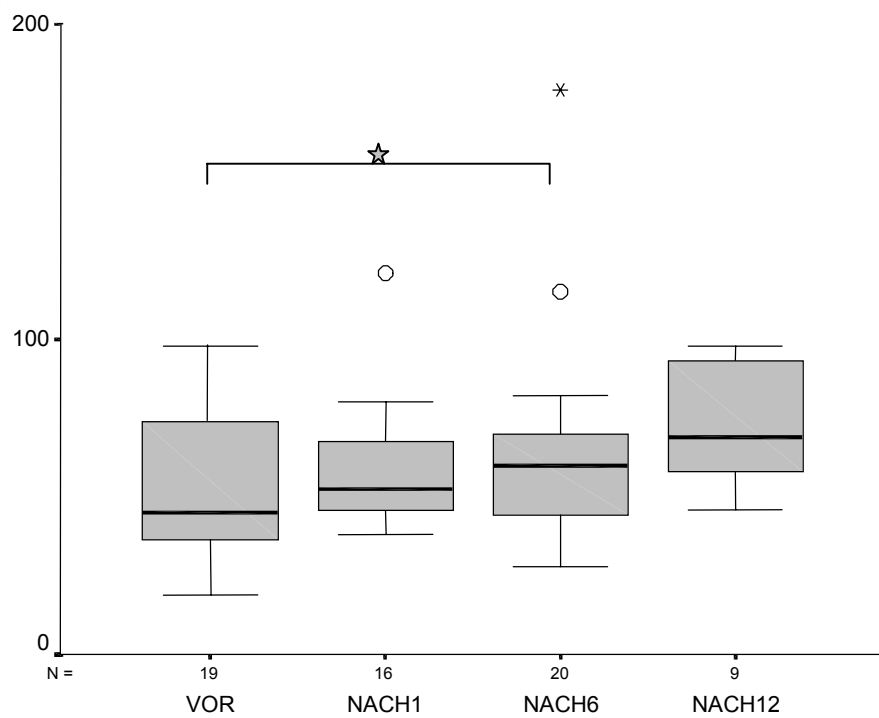


Abbildung 23: Boxplotdarstellung der NH₃-Konzentration vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = p < 0,05; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Nierenfunktion

Die **Kreatininkonzentrationen** im Serum ließen im Beobachtungszeitraum der Studie kein eindeutiges Muster erkennen und wiesen starke interindividuelle Schwankungen auf. In den Vergleichen des Ausgangswertes mit den Werten der einzelnen Untersuchungszeitpunkte war aber nur der 12-Monatswert signifikant niedriger als der Ausgangswert. Einen Monat nach TIPS-Implantation sank das Kreatinin und stieg dann wieder an, wobei beide Werte jedoch nicht signifikant unterschiedlich zum Wert vor TIPS waren. Auch der Wert der Kontrollgruppe unterschied sich nicht vom Ausgangswert der Patienten.

Die **Kreatinin-Clearance** zeigte im Studienzeitraum keine signifikanten Veränderungen, sondern blieb konstant. Im auf die Stentimplantation folgenden Monat sank die Clearance auf, doch war dies nicht signifikant. In den darauffolgenden Monaten erholte sich die Clearance wieder und dieser Trend setzte sich auch fort. Dennoch ließ sich zu keinem der Untersuchungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert nachweisen. Hingegen war die Clearance der Patienten signifikant schlechter d.i. niedriger als die der Kontrollpersonen.

Die **Harnstoffkonzentration** im Serum blieb in den ersten 6 Monaten nach TIPS im Vergleich zum Ausgangswert unverändert. Erst im Vergleich des Ausgangswertes mit dem 12-Monatswert wurde eine signifikant niedrigere Konzentration an Harnstoff erkennbar. Die Kontrollgruppe imponierte mit einer signifikant niedrigeren Serumharnstoffkonzentration als der Patienten vor TIPS.

Die **Phosphatkonzentrationen** im Serum hingegen zeigten einen Trend zur Reduktion, welche erst nach 12 Monaten statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert vor TIPS wurden. Bereits bald nach TIPS begann die Konzentration zu sinken und diese Entwicklung hielt an. Im Unterschied zur Kreatininkonzentration stellte sich das Phosphat im Serum bei den Patienten jedoch als signifikant erhöht heraus, wenn man die Serumspiegel von Kontrollgruppe und Ausgangswert der Patienten vergleicht.

Die beiden Größen fraktionelle Natriumexkretionsrate (FE) und die freie Wasser Clearance (C_{H_2O}) werden als sensible Parameter zur Diagnose des akuten Nierenversagens berechnet. Bei der **FE Na** lies sich ein initial ansteigender Trend erkennen. Dann jedoch schien dieser Trend umzuschlagen und die FE Na wurde geringer. Statistisch signifikant war dieser Unterschied zum Ausgangswert jedoch zu keinem Meßzeitpunkt. Die Patienten wichen mit ihrem Mittelwert der FE Na vor TIPS nicht signifikant vom Wert der Kontrollen ab. Die **C_{H_2O}** zeigte nach TIPS ein der FE Na ähnliches Muster: ein kurzfristiger Anstieg im ersten Monat nach TIPS und ein daraufhin einsetzender Abwärtstrend der Werte, der zum Zeitpunkt 12 Monate nach TIPS signifikant wurde. Die Kontrollpersonen hatten eine signifikant geringere C_{H_2O} als die Patienten vor TIPS. Die Ergebnisse der Nierenfunktionsparameter sind in Tabelle 19 in der Weise Median (Mittelwert $\bar{x} \pm$ Standardfehler des Mittelwerts SEM) dargestellt:

Tabelle 19: Ergebnisse Nierenfunktionsparameter

| Parameter | Kontrolle | Vor TIPS | Nach 1 | Nach 6 | Nach 12 |
|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Serum-Kreatinin (mg/dl) | 0,8 (0,8 ± 0,02) | 0,7 (0,8 ± 0,1) | 0,7 (0,7 ± 0,1) | 0,8 (0,9 ± 0,1) | 0,7 (0,7 ± 0,1) # |
| Kreatinin-Clearance (ml/min) | 133,6 (141,6 ± 9,2) | 93,7 (95,3 ± 8,9) *** | 84,7 (88 ± 9,7) | 93,3 (105,3 ± 11,7) | 139,8 (139,3 ± 20,4) |
| Serum-Harnstoff (mg/dl) | 25,5 (26,4 ± 1,5) | 29,0 (35,0 ± 4,1) | 21,5 (24,2 ± 2,3) | 28,0 (31,4 ± 4,1) | 29,5 (26,7 ± 2,9) ## |
| Serum-Phospat (mmo/l) | 0,73 (0,74 ± 0,05) | 1,01 (1,06 ± 0,05) ** | 1,05 (1,02 ± 0,05) | 0,95 (0,97 ± 0,04) | 0,76 (0,78 ± 0,08) # |
| FE (%) | 0,59 (0,62 ± 0,06) | 0,85 (0,88 ± 0,17) | 0,79 (1,03 ± 0,19) | 0,83 (0,92 ± 0,12) | 0,63 (0,82 ± 0,18) |
| C H ₂ O (ml/min) | -0,457 (-0,879 ± 0,036) | -0,437 (-0,489 ± 0,075) * | -0,249 (-0,330 ± 0,082) | -0,576 (-0,593 ± 0,161) | -0,930 (-1,051 ± 0,161) # |

Angabe der Werte als Median (Mittelwert \bar{x} ± Standardfehler des Mittelwerts SEM); * = p-Wert < 0,05, ** = p-Wert < 0,01, *** = p-Wert < 0,001 für Patienten vor TIPS vs. Kontrollen; # = p-Wert < 0,05, ## = p-Wert < 0,01 für Patienten vor vs. 12 Monate nach TIPS

Schilddrüsenfunktion

Das Konzentrationsverhalten des **TSH** war durch eine starke, hochsignifikante Reduktion im ersten Monat nach TIPS in Relation zum Ausgangswert vor TIPS gekennzeichnet. Danach stieg die Konzentration wieder etwas an, um zum Zeitpunkt 12 Monate nach TIPS wieder leicht abzusinken, beide Werte waren aber nicht signifikant niedriger als der Ausgangswert. Der Mittelwert der Patienten vor TIPS und der der Kontrollen unterschieden sich nicht signifikant. Entgegengesetzt zur TSH- Konzentration machte die Konzentration des **fT₃** eine initiale Steigerung im ersten Monat post-TIPS durch. Nach 6 Monaten sank die Konzentration wieder auf einen Wert ähnlich dem Ausgangswert ab. Auch der langfristige Trend dieses Parameters nach 12 Monaten lag scheinbar in dieser Richtung. Trotzdem war zu keinem der Untersuchungszeitpunkte ein Wert signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert vor TIPS. Die mittlere fT₃-Konzentration der Kontrollpersonen war mit dem Ausgangswert der Patienten vergleichbar. Aus der Gruppe der Schilddrüsenhormone war das **fT₄** damit das einzige, dessen Konzentration zum in dieser Studie vorrangig interessierenden Zeitpunkt 6 Monate nach TIPS eine signifikante Veränderung bei Bezug auf den Ausgangswert der Patienten vor TIPS zeigte. Davon abgesehen war das Konzentrationsverhalten von fT₄ dem von fT₃ vergleichbar: ein initialer Anstieg im ersten Monat nach TIPS (nicht signifikant) gefolgt von einem anhaltenden Abfall nach 6 Monaten (signifikant) und nach 12 Monaten (nicht signifikant) im Vergleich zum Ausgangswert (Abb. 24). Der Mittelwert der Kontrollen stellte sich als nicht signifikant abweichend vom Ausgangswert der Patienten dar. Die Ergebnisse der Schilddrüsenparameter sind in Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20: Schilddrüsenfunktionsergebnisse

| Parameter | Kontrolle | Vor TIPS | Nach 1 | Nach 6 | Nach 12 |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|
| TSH (mE/l) | 1,15 (1,35 ± 0,16) | 1,15 (1,96 ± 0,48) | 0,81 (0,93 ± 0,16) ## | 0,99 (1,10 ± 0,18) | 0,67 (0,96 ± 0,28) |
| fT ₃ (pmol/l) | 4,80 (5,01 ± 0,19) | 4,70 (4,86 ± 0,21) | 5,40 (5,55 ± 0,50) | 4,60 (4,93 ± 0,42) | 4,80 (4,64 ± 0,30) |
| fT ₄ (pmol/l) | 17,95 (17,85 ± 0,62) | 16,50 (16,92 ± 1,17) | 17,10 (17,38 ± 1,05) | 15,00 (15,05 ± 1,45) # | 15,70 (14,28 ± 1,89) |

Angabe der Werte als Median (Mittelwert \bar{x} ± Standardfehler des Mittelwerts SEM); # = p-Wert < 0,05, ## = p-Wert < 0,01 für Patienten vor vs. 1 bzw. 6 Monate

FT₄ im Serum [ng/dl]

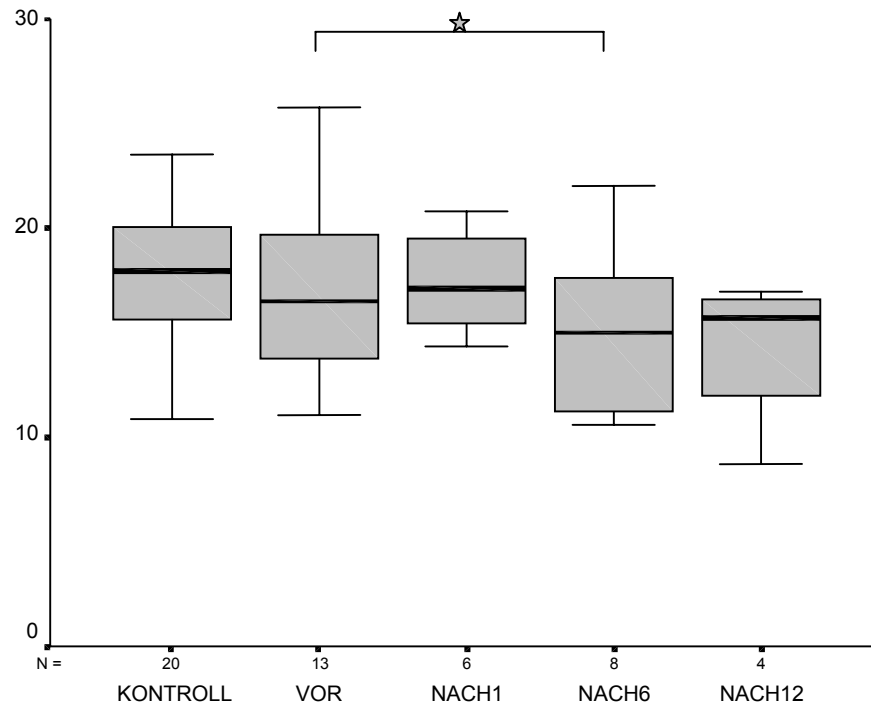


Abbildung 24: Boxplotdarstellung der fT₄ -Konzentration von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Glukosetoleranz

Der **Mittelwert des Nüchternblutzuckers** der Patienten blieb im Beobachtungszeitraum konstant. Der 1-Monatswert war mit 108 mg/dl (111 ± 5 mg/dl) nicht statistisch unterschiedlich vom Ausgangswert von 104 mg/dl (110 ± 5 mg/dl). Dann schien der BZ-Wert abzusinken (6-Monatswert: 103 mg/dl (104 ± 5 mg/dl)), ein Trend der sich auf den ersten Blick auch langfristig gesehen (12-Monatswert: 98 mg/dl (99 ± 9 mg/dl)) bestätigte. Dem Test zufolge bestand jedoch keine statistisch signifikante Differenz zwischen Ausgangswert und den Folgewerten. Statistisch different waren dafür aber die Kontrollgruppe (96 mg/dl (97 ± 2 mg/dl)) und der Ausgangswert der Patienten. Die Patienten hatten signifikant erhöhte Werte in diesem Vergleich. Teilt man die Werte der Patienten zu den einzelnen Meßzeitpunkten in zwei Kategorien „normal“ (< 110 mg/dl) und „pathologisch erhöht“ (≥ 110 mg/dl) ein, so ergab sich folgende Verteilung (Tab. 21):

Tabelle 21: Verteilung der Nüchternblutglukose bei Patienten vor und 1, 6 und 12 Monate post-TIPS

| Zeitpunkt | N | Normaler BZ (<110 mg/dl) | Pathologisch erhöhter BZ (≥ 110 mg/dl) | % pathologisch erhöhter BZ |
|-----------|----|--------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| Vor TIPS | 21 | 14 | 7 | 33 |
| Nach 1 | 18 | 11 | 7 | 39 |
| Nach 6 | 19 | 14 | 5 | 26 |
| Nach 12 | 10 | 7 | 3 | 30 |

Für den Vergleich der Verteilung des BZ vor vs. 6 Monate nach TIPS wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet. Das Testergebnis war mit $\chi^2 = -1,025$ nicht signifikant, d.h. die Patientengruppe war 6 Monate nach TIPS bezüglich des BZ nicht signifikant anders zusammengesetzt als die Gruppe vor TIPS.

Der **orale Glukosetoleranztest (oGTT)** zeigte -mit Ausnahme des Vergleichs des 1-h-Werts 1 Monat nach TIPS mit dem Ausgangswert vor TIPS- ebenfalls keine signifikanten Veränderungen. Die Ergebnisse dieses Tests sind in Tabelle 22 in der Form Median (Mittelwert $\bar{x} \pm$ SEM) aufgeführt:

Tabelle 22: Ergebnisse der oralen Glukosetoleranz

| Zeitpunkt | N | Nü oGTT (mg/dl) | 1-h-oGTT (mg/dl) | 2-h-oGTT (mg/dl) | % patholog. Nü oGTT (≥ 110 mg/ dl) | % patholog. 2-h-oGTT (≥ 200 mg/dl) |
|-----------|----|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Vor | 15 | 104 (102 ± 5) | 205 (199 ± 9) | 182 (190 ± 17) | 20 % (n = 3) | 40 % (n = 6) |
| Nach 1 | 13 | 101 (103 ± 4) | 225 (231 ± 14) # | 186 (187 ± 20) | 39 % (n = 5) | 46 % (n = 6) |
| Nach 6 | 14 | 91 (96 ± 5) | 182 (187 ± 14) | 130 (156 ± 18) | 21 % (n = 3) | 29 % (n = 4) |
| Nach 12 | 4 | 91 (95 ± 9) | 152 (158 ± 32) | 110 (123 ± 17) | 25 % (n = 1) | 0 % |

Angabe der Werte als Median (Mittelwert $\bar{x} \pm$ Standardfehler des Mittelwerts SEM); * = p-Wert < 0,05 für Patienten vor TIPS vs. 1 Monat nach TIPS

Hepatische Enzephalopathie und psychometrische Tests

Der Wert vor TIPS betrug beim **Zahlenverbindungstest A (ZVT-A)** 3 Punkte ($3,1 \pm 0,3$ Punkte). Die Folgwerte nach 1 (4,0 Punkte ($3,7 \pm 0,4$ Punkte)) bzw. 6 (3,0 Punkte ($3,1 \pm 0,3$ Punkte)) bzw. 12 Monaten (3,0 ($3,1 \pm 0,4$ Punkte)) wiesen keinen signifikanten Unterschied dazu auf. Die Ausgangspunktzahl der Patienten **ZVT-B** vor TIPS war 5,0 ($4,9 \pm 0,3$ Punkte). Einen Monat nach TIPS war noch keine Befundänderung zu erkennen (5 ($4,7 \pm 0,3$ Punkte)), aber zum Untersuchungszeitpunkt 6 Monate nach TIPS wurde eine hochsignifikante Verbesserung des Testergebnisses auf 4,0 ($3,8 \pm 0,4$ Punkte, $p < 0,01$) erzielt (Abb. 25). Obwohl der Punktwert daraufhin bei der folgenden Untersuchung wieder leicht anstieg (12-Monatswert: 4,5 ($4,3 \pm 0,5$ Punkte)), war der Unterschied zum Wert vor TIPS immer noch signifikant ($p < 0,05$).

ZVT-B [Punkte]

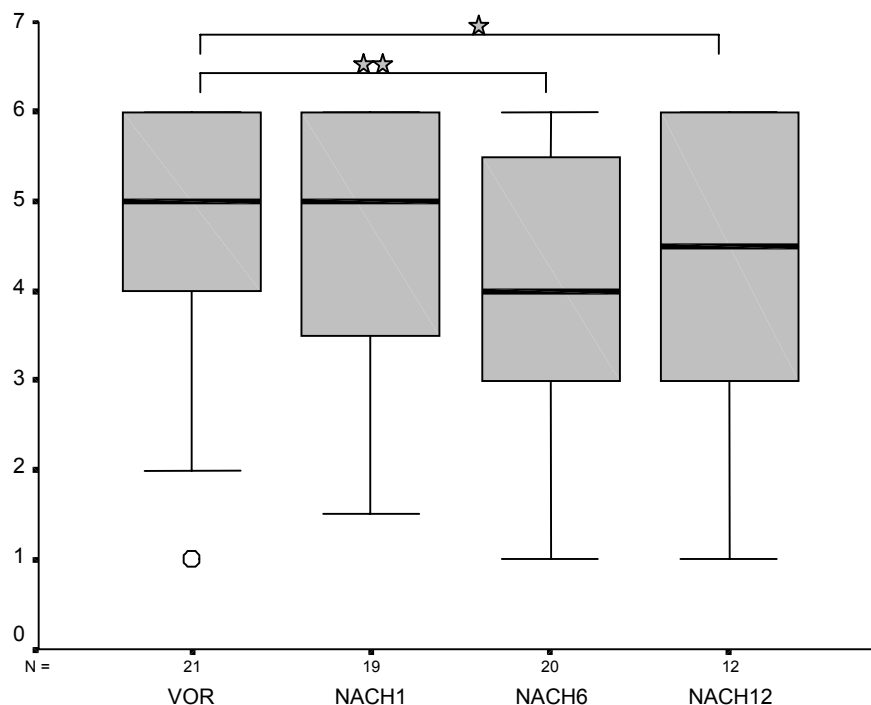


Abbildung 25: Boxplotdarstellung der ZVT-B-Punktezahl vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$, ☆ ☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Die Ergebnisse des **Kreis-Punktionstest (KP)** waren in ihrem Verhalten nach TIPS denen des ZVT-B vergleichbar: zunächst blieb die erreichte Punktzahl im Vergleich zum Ausgangswert vor TIPS (4,0 (4,0 ± 0,3 Punkte)) nahezu konstant (1-Monatswert: 4,0 (3,9 ± 0,3 Punkte)). Dies wurde gefolgt von einem hochsignifikanten Absinken der Punktezahl (6-Monatswert: 3,0 (3,2 ± 0,3 Punkte, $p < 0,01$)), und einem leichten Anstieg zum Untersuchungszeitpunkt 12 Monate auf einen Wert (3,0 (3,3 ± 0,5 Punkte, $p < 0,05$)), der immer noch signifikant niedriger war als der Wert vor TIPS (Abb. 26).

KP [Punkte]

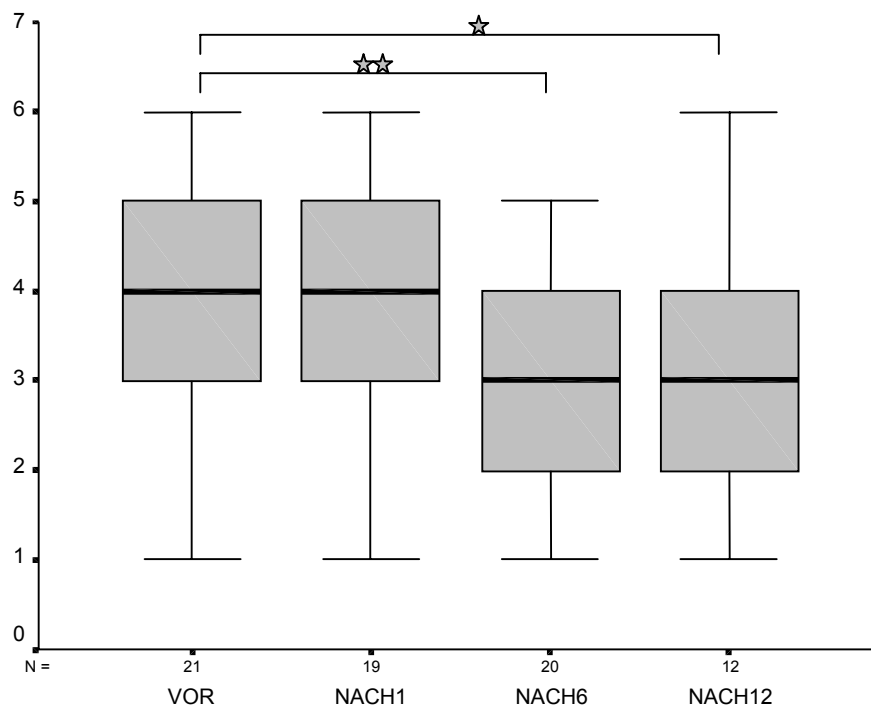


Abbildung 26: Boxplotdarstellung der KP-Punktezahl bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$, ☆ ☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Auch beim **Zahlen-Symboltest (ZST)** war der Wert vor TIPS mit 3,0 (3,1 ± 0,3) Punkten der höchste. Das Verhalten des Parameters nach TIPS war ebenfalls dem Muster der beiden vorigen vergleichbar (1-Monatswert: 3,0 (2,9 ± 0,3 Punkte), 6-Monatswert: 2,5 (2,5 ± 0,2 Punkte, $p < 0,05$), 12-Monatswert: 2,5 (2,7 ± 0,3 Punkte)) (Abb. 27).

ZST [Punkte]

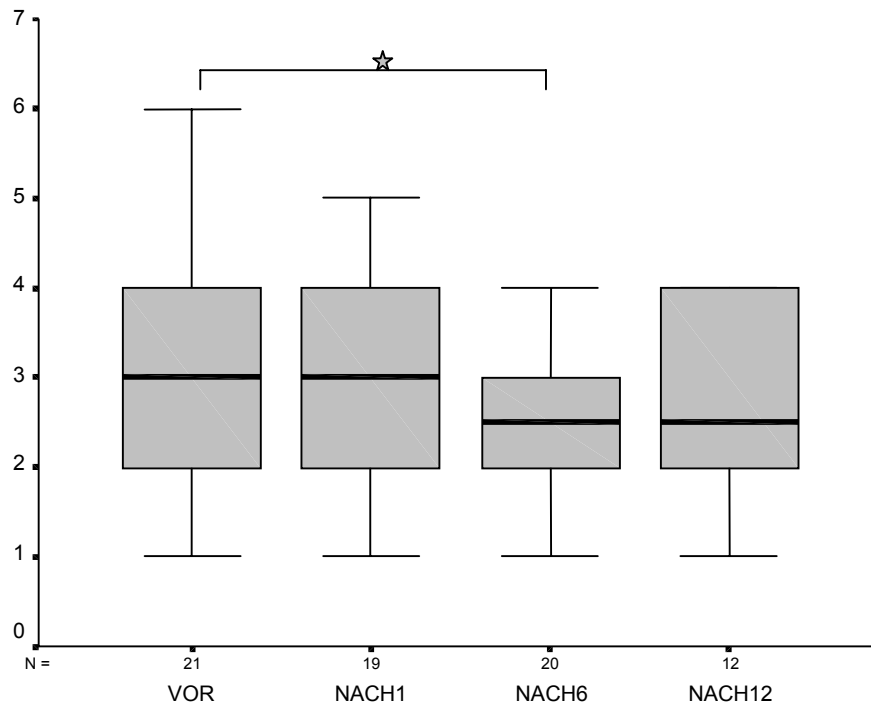


Abbildung 27: Boxplotdarstellung der ZST-Punktezahl bei Patienten vor, 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ = $p < 0,05$; Angabe von Median (—), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*, O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Der **Liniennachfahrttest (LNT)** war der einzige der durchgeführten psychometrischen Tests, der keine signifikante Veränderung im Studienzeitraum zeigte. Die für die Testdurchführung benötigte Zeit betrug vor TIPS 2,0 ($3,8 \pm 0,2$ Punkte). Es gab keine statistische Signifikanz im Vergleich der Folgewerte (1-Monatswert: 2,0 ($3,9 \pm 0,3$ Punkte), 6-Monatswert: von 2,0 ($3,4 \pm 0,2$ Punkte), 12-Monatswert: bei 2,0 ($3,4 \pm 0,3$ Punkten)) mit dem Ausgangswert. Die Fehlerzahl zeigte eine eher fallende Tendenz (1 Monat: 3,0 ($2,5 \pm 0,3$ Punkte); 6 Monate: 3,0 ($2,2 \pm 0,2$ Punkte); 12 Monate: 3,0 ($2,1 \pm 0,3$ Punkte)) im Vergleich zum Wert vor TIPS 4,0 ($2,8 \pm 0,4$ Punkte)), doch war in keinem der Vergleiche mit dem Ausgangswert eine statistische Signifikanz zu finden.

Im ersten Monat nach TIPS war in der **Punktesumme** der psychometrischen Tests noch keine Veränderung zu erkennen (vor TIPS: 21 ($21,7 \pm 1,4$ Punkte) vs. 21 ($21,6 \pm 1,5$ Punkte nach 1 Monat)). Dann aber sank die Punktesumme hochsignifikant auf einen 6-Monatswert von 17 ($17,8 \pm 1,2$ Punkte, $p < 0,01$) ab (Abb.28). Auch nach 12 Monaten (17 ($18,3 \pm 1,8$ Punkte)) blieb der Unterschied zum Ausgangswert vor TIPS weiterhin hochsignifikant ($p < 0,01$).

Punktesumme [Punkte]

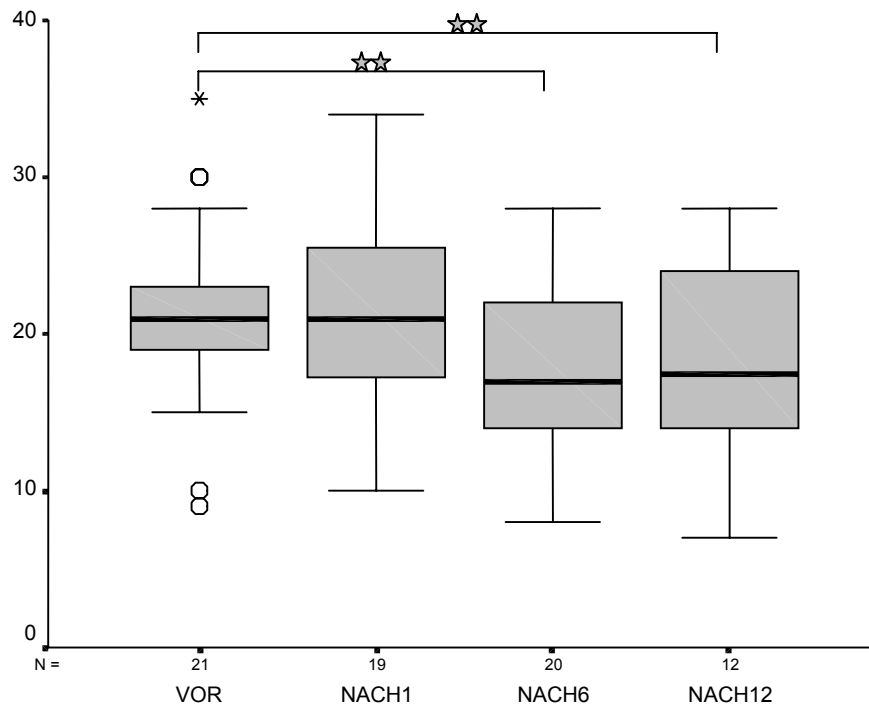


Abbildung 28: Boxplotdarstellung der Psychometrie-Punktesumme der Patienten vor und 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;

☆ ☆ = $p < 0,01$; Angabe von Median (**■**), Interquartilbereich (grauer Kasten, 25.-75. Perzentile), Bereich 5.-95. Perzentile (Ausläufer) und Ausreißern (*,O); N = Fallzahl zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Darmpermeabilität

Weder die prozentuale Ausscheidung von Saccharose, Lactulose oder Mannitol noch der intestinale Permeabilitätsindex wiesen im Vergleich mit dem Ausgangswert vor TIPS eine signifikante Veränderung auf zu einem der Untersuchungszeitpunkte nach TIPS auf. Sowohl die gastroduodenale (Abb. 29) als auch die intestinale Permeabilität (Abb. 30) der Patienten waren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von gesunden Personen vor TIPS signifikant erhöht (jeweils $p < 0,01$).

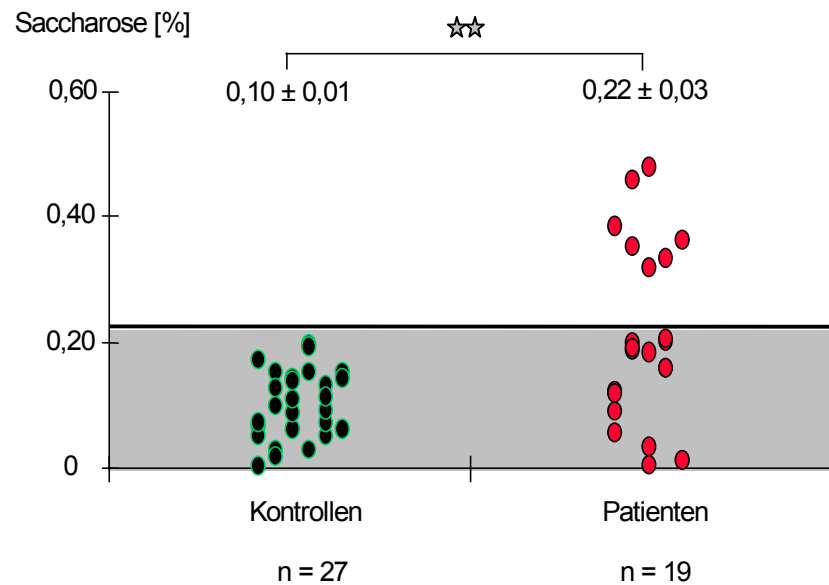


Abbildung 29: gastroduodenale Permeabilität von gesunden Kontrollen und von Patienten mit Leberzirrhose vor TIPS;

☆☆ = $p < 0,01$ für Kontrollen v.s Patienten mit Leberzirrhose vor TIPS (n = 19, von denen bei n = 13 eine TIPS-Anlage nötig wurde)

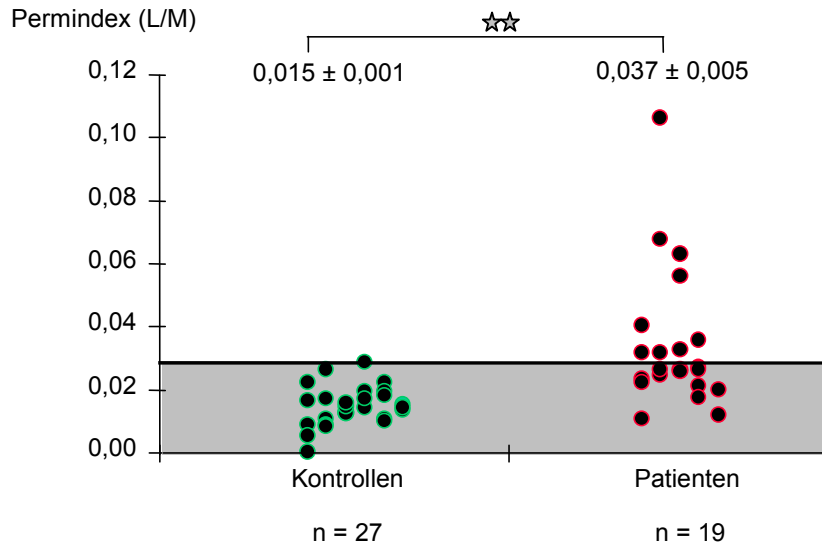


Abbildung 30: intestinale Permeabilität von gesunden Kontrollen und von Patienten mit Leberzirrhose vor TIPS;

☆☆ = $p < 0,01$ für Kontrollen v.s Patienten mit Leberzirrhose vor TIPS (n = 19, von denen bei n = 13 eine TIPS-Anlage nötig wurde)

Abb. 31 zeigt, daß der porto-venöse Druckgradient nicht mit der renalen Saccharoseausscheidung, dem Marker der gastroduodenalen Permeabilität, korreliert ($r = 0,023$). Ein vergleichbares Ergebnis brachte die hier nicht graphisch dargestellte Korrelation des Druckgradienten mit dem intestinalen Permeabilitätsindex.

Sowohl die gastroduodenale (Abb. 32) als auch die intestinale (Abb. 33) Permeabilität bleiben 1 und 6 Monate nach TIPS-Implantation weiterhin erhöht, während der porto-venöse Druckgradient signifikant von 23 ± 1 mmHG vor TIPS auf 17 ± 1 mmHG abgesenkt werden konnte.

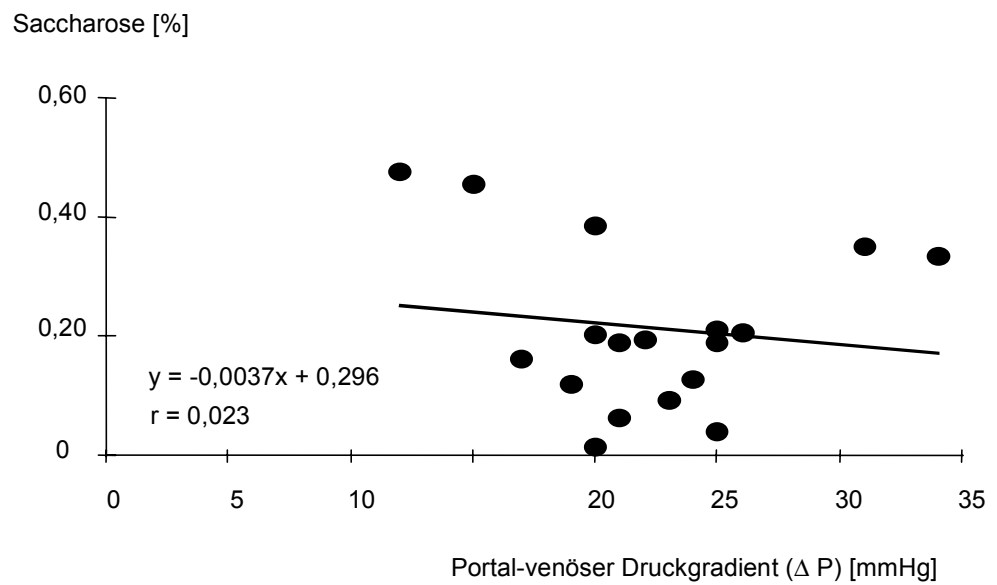


Abbildung 31: Korrelation des portal-venösen Druckgradienten mit der renalen Saccharoseausscheidung

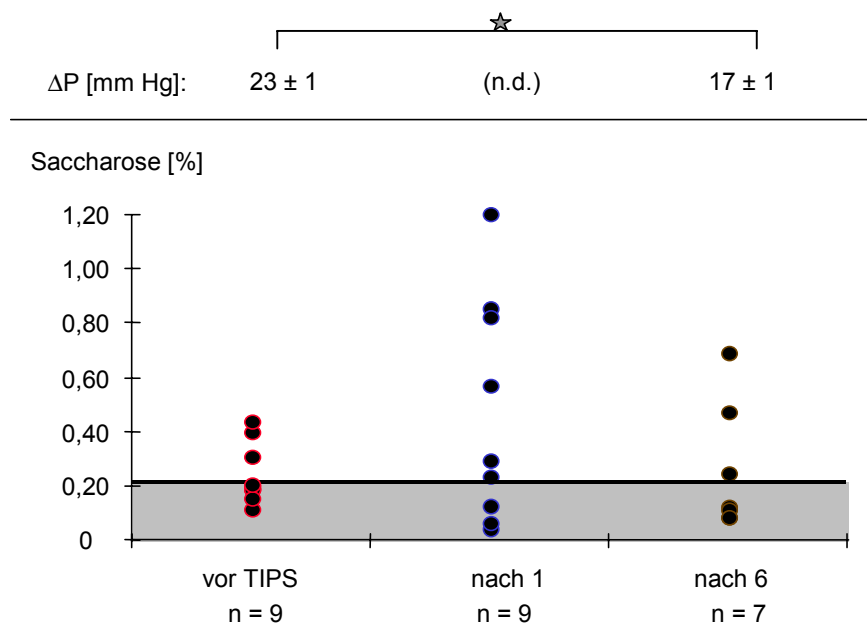


Abbildung 32: porto-venöser Druckgradient vor und 6 Monate nach TIPS und gastroduodenale Permeabilität vor, 1 und 6 Monate nach TIPS

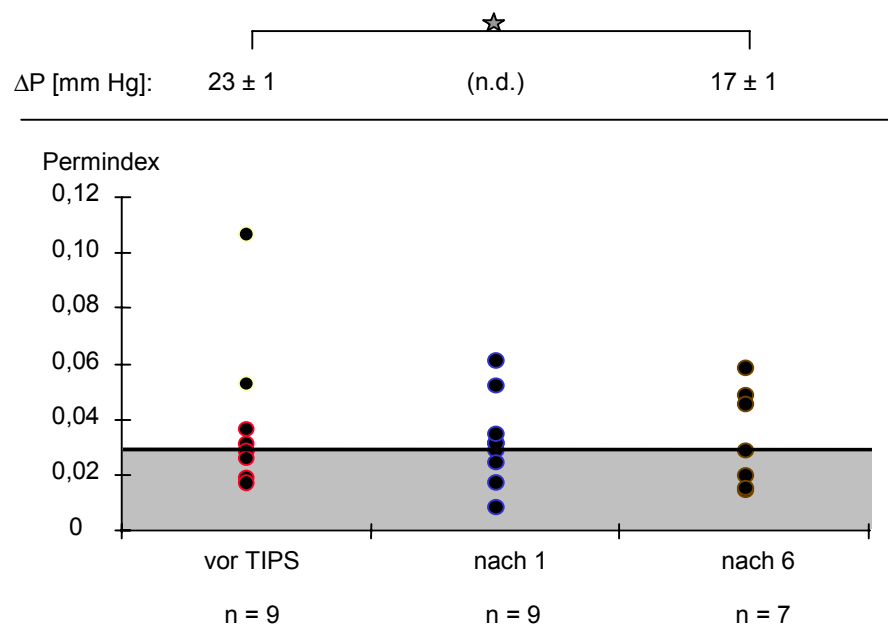


Abbildung 33: porto-venöser Druckgradient vor und 6 Monate nach TIPS und intestinale Permeabilität vor, 1 und 6 Monate nach TIPS

Abbildungen 32 und 33: ☆ = p-Wert < 0,05; Δ P = porto-venöser Druckgradient; (n.d.) = Wert nicht vorhanden (keine routinemäßige Indikation zur Angiographie zum Zeitpunkt 1 Monat nach TIPS)

Diskussion

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPS) ist eine inzwischen etablierte Therapie von Komplikationen der Leberzirrhose wie Ösophagusvarizenblutungen und Aszites, die aus einer portalen Hypertonie erwachsen [14, 75]. Bislang liegen aber nur wenige Daten zu mittel- und langfristigen Auswirkungen der TIPS-Implantation auf den Ernährungszustand bzw. seine Teildimensionen Körperzusammensetzung, Energiebilanz und Gewebefunktion vor. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß mit der TIPS-Anlage nicht nur eine effektive Kontrolle bezüglich Varizenblutungen und Aszites, sondern auch eine Verbesserung des Ernährungszustands erreicht werden. In der vorliegenden Studie fand sich eine Zunahme des Körpergewichts, die durch eine Vermehrung der Muskelmasse und der Körperzellmasse bei Verringerung der Aszitesmenge und Konstanz der Fettmasse bedingt war.

Körperzusammensetzung nach TIPS

Nach der Anlage von chirurgischen Shunts wurde vermehrt die Beobachtung gemacht, daß die Patienten nach dem Eingriff an **Körpergewicht** zunahmen [76, 77]. Auch Conn wies 1993 [78] auf eine Verbesserung des klinischen Bildes mit einem verbesserten Ernährungszustand nach TIPS hin. Ochs et al. fanden 1995 [14] bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites nach TIPS-Implantation zunächst eine signifikante Abnahmedes Gewichts durch Abnahme der Aszitesmenge. Diese Verminderung des Körpergewichts (KG) wurde dann von einer signifikanten Zunahme gefolgt, die die Autoren als Zeichen eines verbesserten Ernährungszustands werteten und. Die Untersucher diskutierten eine verbesserte intestinale Nährstoffabsorption und einen Shunt-induzierten Hyperinsulinismus als Mechanismen. Jedoch wird sich das Verhalten des Gewichts in der Studie von Ochs et al. nicht ganz mit dem Verhalten in der vorliegenden Studie vergleichen lassen, da in jener Studie alle Patienten an einem therapierefraktären Aszites litten. In der vorliegenden Studie war dies nur bei einem Drittel der Patienten die Indikation für die TIPS-Anlage, in den anderen Fällen wurde aufgrund von rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen mittels TIPS behandelt. Daher ist es denkbar, daß der initiale Gewichtsabfall in der vorliegenden Studie nicht signifikant ist, weil die Aszitesverminderung sich wegen des geringeren Anteils an Patienten mit therapierefraktärem Aszites weniger bemerkbar macht als in der Studie von Ochs et al. In den ersten 6 Monaten nach TIPS zeigte das Gewicht sowohl in der Studie von Ochs als auch in der vorliegenden Studie übereinstimmend einen signifikanten Anstieg. Die Latenz der Gewichtssteigerung könnte sich durch eine Maskierung der Gewichtsteigerung im ersten Monat aufgrund der sinkenden Aszitesmenge erklären lassen. Das Gewicht ist in der vorliegenden Studie nach 6 Monaten nicht signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert vor TIPS. Jedoch sollte man bei der Interpretation bedenken, daß zum Zeitpunkt ein Jahr nach TIPS die Daten von 12 Patienten vorlagen und dieses Ergebnis eine möglicherweise vorhandene signifikante Steigerung aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht erkennen läßt. Außerdem bedeutet dieses Ergebnis auch, daß ein Jahr nach TIPS gegenüber Ausgangssituation vor TIPS kein weiterer Gewichtsverlust im Sinne

einer Verschlechterung des Ernährungszustands festzustellen ist. Dieses stabile Gewicht ist ein Fortschritt im Vergleich zum kontinuierlich sinkenden Gewicht bei Fortschreiten der Zirrhose [4] und damit verbundener Verschlechterung der Prognose ohne TIPS. Interessant ist das Ergebnis des Vergleichs des Ausgangswerts der Patienten mit dem Mittelwert der gesunden Kontrollen. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in ihrem Gewicht. Der Grund dafür wird eine unterschiedliche Körperzusammensetzung mit einer bestehenden Proteinmalnutrition bei den Patienten d.h. Reduktion der Körperzellmasse und Vorhandensein von Aszites sein [3].

Der signifikante Anstieg des **BMI** der Patienten in den ersten 6 Monaten nach TIPS erscheint nach Kenntnis der Daten zum Körpergewicht nachvollziehbar, da es sich um eine Größe handelt, die aus dem Gewicht und dem -gleichbleibenden- Quadrat der Körpergröße errechnet wird. Aus dieser Überlegung heraus scheinen auch die Daten nach einem Monat plausibel: der BMI steigt kaum aufgrund der geringen Gewichtssteigerung. Auch der langfristige Trend verhält sich analog dem des Körpergewichts. In diesem Parameter gibt es wie erwartet ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder in Größe noch in Gewicht, die Kontrollgruppe war aber durch einen höheren Anteil an Frauen gekennzeichnet. Sowohl die Patienten als auch die Kontrollen lagen mit ihrem Mittelwert im oberen Teil des Normbereichs von 20-25 kg/m². Bei der Kontrollgruppe weist die Analyse des BMI nach, daß diese Personen normalgewichtig und damit als Kontrollgruppe der Patienten einsetzbar sind. Die Patienten zeigten vom BMI her gesehen vor TIPS keine Unterernährung. Allerdings ist durch den BMI lediglich eine Klassifikation in unter-, normal- und übergewichtig möglich, die Differenzierung der Malnutrition bei Leberzirrhose gelingt mit dem BMI nicht. Wie Prijatmoko et al. 1993 [79] zeigten, ist bei Patienten mit Leberzirrhose das Körperprotein bei normalem BMI gegenüber dem von gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt. Das Gewicht steigt bei Fortschreiten der Zirrhose aufgrund von Aszitesbildung an, was auch den Widerspruch zu den Ergebnissen von Merli et al [4] erklärt, deren Patienten bei Vorliegen von Aszites nach Parazentese untersucht wurden. Der Proteinmangel ist abhängig vom CHILD-Stadium, je weiter die Zirrhose voranschreitet, umso stärker ist der Abfall der vorhandenen Proteinmenge. Bereits Patienten im Stadium A zeigen eine deutliche Reduktion. Die Fettmasse ist erst im Stadium C im Vergleich zu Gesunden signifikant reduziert, da das Körperfett durch den zur Energiegewinnung bevorzugten Proteinabbau gespart wird. Da der BMI bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund des Vorhandenseins von Aszites normal sein kann, obwohl eine Protein-Energie-Mangelernährung besteht, ist für die Beurteilung des Ernährungszustands bei dieser Patientengruppe eine Analyse der Körperzusammensetzung notwendig.

Die signifikante Gewichtserhöhung der Patienten in der vorliegenden Studie belegt den bei Nachsorgeuntersuchungen gewonnenen klinischen Eindruck, daß die Patienten nach TIPS an Körpermasse hinzugewinnen. Als **Ursache der Gewichtszunahme** sind mehrere Faktoren denkbar. Naheliegend ist die Vermutung, daß die Shuntfunktion nicht ausreichend war und dadurch die erneute Bildung von **Aszites** begünstigt wurde. Die Daten zu den CHILD-Punkten der Aszitesmenge der vorliegenden Studie zeigen aber, daß der Aszites nach TIPS kontinuierlich signifikant abgenommen hat. Eine weitere mögliche Ursache der Steigerung Körpergewichts ist eine Expansion der **Fettmasse** (FM). Die aus den Hautfaltendickemessungen kalkulierte

Arm fettfläche (AFA) als repräsentativer Teil der Körperfettmasse bleibt aber während des gesamten Studienzeitraums konstant. Dadurch scheidet auch eine Zunahme der FM als Grund für einen Anstieg des Körpergewichts nach TIPS aus. Die Kontrollen und die Patienten zeigten hinsichtlich der AFA keine signifikanten Unterschiede und wiesen damit einen ähnlichen Anteil der Fettmasse am Körpergewicht auf. Die gemessenen Normalpersonen stellten für diesen Parameter eine recht gute Kontrollgruppe dar, nahezu alle Kontrollen lagen im von Frischo [46] definierten Normbereich zwischen 25. und 75. Perzentile.

Da eine Zunahme von Aszites oder eine Steigerung des Depotfettanteils am Körpergewicht also ausscheiden, ist ein **Aufbau von Körperzellmasse (BCM) bzw. Magermasse (LBM)** als Ursache der Steigerung des Gewichts nach TIPS sehr wahrscheinlich. In der Tat zeigen die Ergebnisse der Armmuskelfläche (AMA), die exemplarisch für die **Muskelmasse** des gesamten Körpers bestimmt wurde, in den ersten 6 Monaten nach TIPS eine signifikante Steigerung. Aber wie das Körpergewicht steigt auch die AMA nicht unmittelbar d.h. im ersten Monat nach TIPS, sondern reagiert erst nach einer gewissen Zeitspanne. Allerdings verläuft die langfristige Entwicklung der AMA nicht parallel zu der des Gewichts. Während die AMA weiterhin steigt und nach 12 Monaten signifikant höher ist als der Ausgangswert vor TIPS, fällt das Gewicht zu diesem Untersuchungszeitpunkt auf einen dem Ausgangswert ähnlichen Betrag ab. Eine Erklärung hierfür könnte wiederum die geringe Fallzahl von n=12 ein Jahr nach TIPS sein. Zwar lag der arithmetische Mittelwert der AMA der Patienten nach 12 Monaten noch höher als der Wert nach 6 Monaten, aber aufgrund der geringen Fallzahl zum Zeitpunkt 12 Monate wird ein ausreißender Wert einen großen Einfluß auf diesen Mittelwert gehabt haben. Unerwartet war das Ergebnis, daß Patienten und Kontrollen sich bezüglich der AMA nicht signifikant unterschieden, denn Patienten mit Leberzirrhose weisen häufig eine -zumindest geringgradige- Proteinmalnutrition auf [80] und der Muskel ist ein besonders eiweißhaltiges Kompartiment. Im Gegensatz zur AFA sieht man, daß die Kontrollgruppe die AMA betreffend als Vergleichspopulation zur Patientengruppe weniger gut geeignet ist. Mit einem Drittel der untersuchten Individuen lag ein wesentlich größerer Teil der Kontrollgruppe als bei der AFA unterhalb des durch Frischo [46] definierten Normbereichs. Dadurch wird die fehlende Signifikanz im Vergleich von Patienten vor TIPS und Kontrollgruppe verständlich. Die Ursache für die geringe Armmuskelmasse der Kontrollen bleibt letztlich unklar. Eine Erklärung ist, daß die Kontrollpersonen von vier Untersuchern gemessen wurden, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines interpersonellen Meßfehlers wächst. Ein anderer denkbarer Grund dafür ist, daß die Kontrollpersonen sich in einem schlechten Trainingszustand befanden. Die Formel nach Heymsfield schätzt aus der auf das Geschlecht korrigierten AMA und der - gleichbleibenden- Körpergröße die Muskelmasse des gesamten Körpers ab. So verwundert es bei Kenntnis der Daten zur AMA nicht, daß auch die Muskelmasse nach Heymsfield sowohl 6 wie auch 12 Monaten nach TIPS signifikant gestiegen ist. Patienten vor TIPS und Kontrollen unterscheiden sich nicht signifikant, was wahrscheinlich daran liegt, daß sich beide Gruppen weder in der Körpergröße noch in der AMA signifikante Unterschiede aufweisen.

Die Ergebnisse der Muskelmasse nach Heymsfield und der AMA scheinen im Widerspruch zu denen des Kreatininindex, einem Maß der Proteinmangelernährung, zu stehen. Die Patienten wiesen nach dieser Einteilung nach Bistrian et al. [48] vor TIPS eine mäßige Eiweißverarmung auf,

welche sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes nicht besserte. Im Vergleich zur dem im Normbereich liegenden Wert der Kontrollgruppe hatten die Patienten einen hochsignifikant geringeren Indexwert und litten damit an einer Proteinverarmung. Die Stabilität des Kreatininindex nach TIPS könnte einerseits durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingt sein. Diese These wird von den Daten zu den Nierenfunktionsparametern in der vorliegenden Studie nicht gestützt. Wahrscheinlicher ist eine inkomplette Urinsammlung, wodurch die Kreatininausscheidung und folglich auch die LBM unterschätzt wird. Den Ergebnissen zum Kreatininindex zufolge scheint der TIPS also nicht in der Lage zu sein, zur Besserung dieses Parameters beizutragen. Jedoch ist es fraglich, inwiefern die Sensitivität dieses Parameter für die Beurteilung eines Verlaufs ausreichend ist. Der Widerspruch zwischen AMA bzw. Muskelmasse nach Heymsfield und dem Kreatininindex besteht nun darin, daß einerseits die AMA bzw. die Muskelmasse nach Heymsfield eine Vergrößerung der Muskelmasse des Körpers anzeigen, welche ein proteinreiches Kompartiment repräsentiert und damit eine positive Stickstoffbilanz voraussetzen. Andererseits bleibt laut den Ergebnissen des Kreatininindex eine Protein-Energie-Malnutrition nach TIPS bestehen, welche als Voraussetzung eine negative Stickstoffbilanz hat. Doch sind beide Methoden relativ anfällig für Störfaktoren und damit als unaufwendige Methoden zur Analyse der Körperzusammensetzung nur bedingt geeignet. Die AMA war nicht in der Lage, einen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen anzuzeigen. Die Ergebnisse der Hautfaltendickemessung können neben der bei Zirrhotikern häufigen Anasarka auch durch den aus dem Wechseln der Untersucher erwachsenden Meßfehler verfälscht werden. Für die Güte dieser Untersuchungen in der vorliegenden Studie spricht die Tatsache, daß diese Methode fähig war, Unterschiede der Patienten im Verlauf anzuzeigen. Der diagnostische Wert der Kreatininexkretion ist limitiert durch die häufig bei Patienten mit Leberzirrhose zu findenden Nierenfunktionsstörungen und durch fehlende Genauigkeit der Patienten bei der Urinsammlung. Im Gegensatz zur AMA konnte diese Methode zwar einen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen nicht aber im Verlauf detektieren. Aus diesen Gründen wird bei Leberzirrhotikern nach anderen, zuverlässigeren, kostengünstigen und für den Patienten risikoarmen und schmerzlosen Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung gesucht. Z.Z. existiert keine Methode zur sicheren Bestimmung der Körperzusammensetzung bei Leberzirrhose, so daß man gezwungen ist, mehrere Methoden zu kombinieren. Deshalb wurde zusätzlich die Körperzellmasse als das metabolisch aktive, aus Muskel- und Organmasse bestehende Kompartiment durch Impedanzanalyse und Ganzkörperkaliummessungen bestimmt.

Die Ergebnisse der Analyse der mittels Impedanzanalyse gewonnenen Daten zur **Körperzellmasse** der Patienten weisen eindeutig in die Richtung der Steigerung der BCM_{BIA} nach TIPS. Die BCM_{BIA} wurde in der vorliegenden Studie durch zwei unterschiedliche Formeln berechnet: nach der vom Hersteller des verwendeten Meßgeräts und nach Lautz [3]. Letztere wurde zur Kontrolle der in der Herstellerformel verwendeten, aber nicht veröffentlichten Konstante Y benutzt. Es stellt sich die Frage nach der Übereinstimmung der Ergebnisse beider Methoden und damit nach der Vergleichbarkeit bzw. Ersetzbarkeit der einen Methode durch die andere. Bland und Altman [81] beschrieben hierfür 1995 eine graphische Methode. Dabei wird aus dem Wert jeder der Methoden eines jeden Patienten ein Mittelwert errechnet und gegen die Differenz dieser

beiden Werte aufgetragen. Die Differenzen werden summiert und es wird aus ihnen ebenfalls ein Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung (SD) berechnet. Dieser Mittelwert der Differenzen beschreibt die mittlere Abweichung der neuen Methode von der Standardmethode d.h. den systematischen Fehler der neuen Methode. Er stellt sich im Diagramm als Parallele zur x-Achse dar. Je näher diese Gerade der x-Achse ist, desto größer ist die Übereinstimmung beider Methoden. Die einzelnen Differenzen streuen zufällig um ihren Mittelwert, sofern sie sich im Bereich $\pm 2 \times \text{SD}$ befinden (Abb. 34).

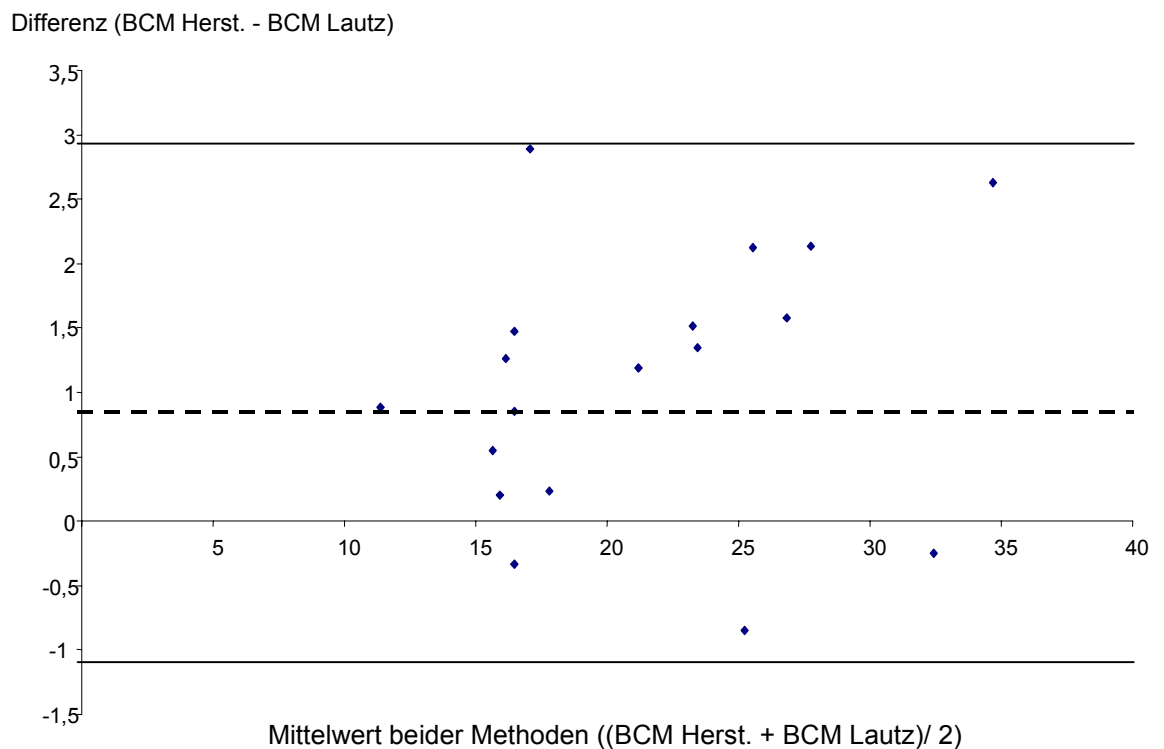


Abbildung 34: Bland-Altman-Darstellung der Übereinstimmung der BCM_{BIA} berechnet mittels Herstellerformel vs. mittels der Formel von Lautz;

Punkt = Differenz beider Methoden bei jeweils einem Patienten, — — — = Mittelwert der Differenz beider Methoden von allen Patienten, Bereich zwischen oberer und unterer Grenzlinie = Bereich Mittelwert $\pm 2 \times \text{SD}$.

Beide Formeln lieferten eine vergleichbare BCM_{BIA} , denn alle Punkte liegen innerhalb des Vertrauensgrenzen von Mittelwert $\pm 2 \times SD$.

Die Formel des Herstellers enthält neben der unveröffentlichten Konstante zwei Variablen: die lean body mass (LBM) und den Phasenwinkel α . Der Phasenwinkel der Patienten war bei Studienbeginn signifikant niedriger als bei den Kontrollen und blieb nach TIPS konstant im Vergleich zu seinem Ausgangsniveau. Nach Shizgal [82] korrelieren BCM_{BIA} und mittels Referenzmethode bestimmte BCM (Isotopendilution) stärker als LBM_{BIA} und LBM der Referenzmethode ($r=0,93$ vs. $r=0,88$). Der direkt meßbare Phasenwinkel hängt von der Zellgröße, der Zellmembran und der Verteilung der Körperflüssigkeiten ab [33]. Aus der Konstanz des Phasenwinkels bei signifikant gesteigerter BCM_{BIA} nach TIPS kann man unter Berücksichtigung der obigen Zusammenhänge schließen, daß neben dem Phasenwinkel noch andere Faktoren eine Rolle gespielt haben müssen, die sich nach TIPS signifikant verändern. Diese könnten einen Einfluß auf die unveröffentlichte Konstante gehabt haben. Die lean body mass wird aus den vom gemessenen Phasenwinkel abgeleiteten Größen X_c und R ($\alpha = \arctan X_c/R$) und dem daraus berechneten Ganzkörperwasser (TBW) bestimmt. Sie ist definiert als Summe ihrer virtuellen Teildimensionen Körperzellmasse (BCM), extrazelluläre Flüssigkeit (ECF) und feste extrazelluläre Bestandteile (ECS). Die extrazelluläre Flüssigkeit, d.h. die Aszitesmenge nahm nach TIPS kontinuierlich ab. Die Masse der festen extrazellulären Bestandteile d.i. Knochen, Knorpel und Faszien kann im betrachteten Zeitraum als konstant angesehen werden. Da der ECF-Anteil sinkt und der ECS-Anteil konstant bleibt, kann ein Anstieg der LBM nur durch die Steigerung der Körperzellmasse erreicht werden, wozu die folgenden Voraussetzungen erfüllt gewesen sein müssen: eine anabole Stoffwechsellage mit positiver Stickstoffbilanz, zum Zellaufbau ausreichende und damit hyperkalorische Substratzufuhr und eine entsprechende Zufuhr der zum Zellaufbau benötigten Aminosäuren. Darüberhinaus muß es einen Reiz zum Aufbau an BCM gegeben haben, denn die AMA und BCM steigen nach 6 Monaten in ihrem Wert signifikant über das Ausgangsniveau an. Ein Muskelaufbau findet jedoch nur statt, wenn die Muskulatur auch benötigt wird. Ist dies nicht der Fall, wird überschüssige Energie in den Fettdepots gespeichert. Wie die Konstanz der AFA zeigt, ist dies nicht geschehen.

Allerdings zeigt die Auswertung auch, daß die BCM_{BIA} bei der Kontrollgruppe signifikant höher war als bei den Patienten vor TIPS. Es bestand aber gleichzeitig bei einem großen Teil der Kontrollpersonen eine relativ geringe AMA und damit auch Muskelmasse nach Heymsfield. Nun kann man AMA und BCM_{BIA} schwer in direkten Zusammenhang bringen, da beide Meßgrößen von unterschiedlichen Modellen der Körperzusammensetzung sind. Jedoch gibt es weitreichende Überschneidungen zwischen den verschiedenen Modellen und so steht die Muskelmasse als proteinreiches Körperkompartiment in engem Zusammenhang mit der Körperzellmasse. Die BCM besteht aber nicht nur aus Muskel sondern umfaßt auch die Zellmasse der übrigen Organe, sie ist definiert als $BCM = LBM - ECF - ECS$. Beim gesunden, normalgewichtigen Patienten ist das Verhältnis von Muskel-BCM zu Nicht-Muskel-BCM 3,5 bis 4 zu 1, während bei Patienten mit Malnutrition das Verhältnis zu Gunsten der nicht-muskulären BCM verschoben ist. Damit herrscht bei Patienten mit Malnutrition ein selektiver Verlust der Muskel-BCM vor. Dennoch würde man

aufgrund der Überlappung der Parameter in weiten Bereichen eine ähnliche Situation bei BCM und AMA bei gesunden Personen erwarten.

Die Ganzkörperkaliummessung gilt als Goldstandard der BCM-Bestimmung. Aus der direkt gemessenen, im Körper vorhandenen Kaliummenge wird die Berechnung der BCM_{TBP} möglich. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites besteht zwar das Problem, daß einerseits die intrazelluläre Kaliumkonzentration erniedrigt und andererseits die intrazelluläre (ICF) und extrazelluläre (ECF) Flüssigkeit erhöht sind [83], jedoch setzten Lautz et al. 1992 [3] die Methode -ebenfalls in Kombination mit der BIA- mit Erfolg in einer Untersuchung zur Art der Proteinmalnutrition bei Patienten mit Leberzirrhose in einem vergleichbaren Stadium ein. Trotz einer geringen Fallzahl von $n=14$ erbrachte die Analyse der Daten in der vorliegenden Studie eine signifikante Steigerung der Kaliummenge der Patienten 6 Monate nach dem Eingriff.

Wie erwartet zeigte der Sollwert des nach Watson berechneten Ganzkörperkaliums (TBP) keine signifikante Veränderung nach TIPS-Anlage, da dieser von sich im Studienzeitraum nicht veränderten Faktoren wie Alter, Größe und Geschlecht abhängig ist, nicht aber vom Körpergewicht. Da Kalium im Körper hauptsächlich intrazellulär lokalisiert ist und das TBP nicht mit der Serumkonzentration des Kalium korreliert ist [84], läßt der signifikante Anstieg des TBP bereits eine Steigerung der BCM_{TBP} erwarten. Nach der Formel von Burmeister [40] geht in die Berechnung der BCM_{TBP} außer dem gemessenen TBP nur noch ein Multiplikationsfaktor ein. Daher würde man bei Kenntnis der Daten zur TBP-Menge nach TIPS auch einen BCM-Anstieg erwarten und es überrascht nicht, daß auch die BCM_{TBP} in den 6 Monaten nach TIPS-Anlage signifikant größer wird. Der nach McMillan [45] berechnete größen-, alters- und geschlechtsspezifischen Sollwert der BCM_{TBP} wurde mit dem Ausgangswert vor TIPS verglichen, aber im Gegensatz zur BCM_{BIA} war der Istwert der BCM_{TBP} der Patienten als normal einzustufen. Diese diskongruenten Ergebnisse sind verwirrend. Ebenso schwer verständlich ist die Tatsache, daß dieser Wert im Beobachtungszeitraum nicht wie erwartet ansteigt, sondern konstant bleibt, wenn man die BCM_{TBP} in % des erwarteten Normwertes ausdrückt. In den vorhergesagten Wert nach McMillan gehen nur Variablen ein, die sich im Untersuchungszeitraum nur in ganz geringem Maße ändern, während sich der Zähler des Quotienten signifikant erhöht. Deshalb könnte man hier einen signifikanten Anstieg erwarten, den die Daten jedoch nicht zeigen. Vergleicht man die Werte der BCM_{BIA} mit denen der BCM_{TBP} , so unterschätzt die BIA die BCM etwas. Der Wert der BCM_{BIA} vor TIPS beträgt 96% des Wertes der BCM_{TBP} , der Wert der BIA nach 6 Monaten lag bei 91,5% des Wertes der Referenzmethode. Dies widerspricht den Ergebnissen von Lautz et al. 1992 [3], die bei Leberzirrhosepatienten mit starker BCM-Reduktion ($BCM < 18$ kg) sahen, daß die BIA die TBP-Werte übertrifft. Allerdings wiesen die Patienten von Lautz eine stärkere BCM-Reduktion auf als die Patienten der vorliegenden Studie, deren Mittelwert > 18 kg lag.

Man kann die Körperzellmasse auf den Istwert des Körpergewichts (KG) beziehen, um dessen Anteil am Körpergewicht festzustellen. Dieser Quotient gibt damit Auskunft darüber, wie groß der Anteil des metabolisch aktiven und proteinreichen Kompartiments an der Gesamtmasse des Körpers ist. Daraus kann man dann indirekt auch auf die beiden anderen Kompartimente des 3-Kompartimentmodells, die Fettmasse und die extrazelluläre Masse ($ECM = \text{Plasmavolumen} +$

interstitielle Flüssigkeit), schließen. Es fand sich keine signifikante Veränderung im Verhältnis von BCM_{BIA} pro kg KG im Studienzeitraum. Auch die BCM_{TBP} pro kg KG blieb konstant. Die Werte von BCM_{BIA} , BCM_{TBP} und des Körpergewichts zeigen einen signifikanten Anstieg 6 Monate nach TIPS. Die Ergebnisse sind logisch unter der Annahme, daß BCM_{BIA} bzw. BCM_{TBP} und das Körpergewicht in gleichem Maße stiegen und nach TIPS ein ähnliches Verhalten zeigten. Auch die Signifikanz der BCM_{BIA} zu den Werten der Kontrollen überrascht nicht. Im KG gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven, die BCM_{BIA} ist aber bei den Kontrollen signifikant größer. Da aber bei Patienten mit Leberzirrhose das KG durch in manchen Fällen vorhandenen Aszites erhöht gewesen sein könnte, war es sinnvoll, die Körperzellmasse auf den Sollwert des KG, das Idealgewicht (IG), zu beziehen. Das durch Körpergröße, Geschlecht und Alter definierte Idealgewicht ändert sich im Beobachtungszeitraum kaum. Drückt man die **BCM in % des IG** aus, läßt sich erkennen, ob der Anteil der BCM am KG im Vergleich zum alters-, geschlechts- und größenspezifischen Normalwert normal ist. In den auf die TIPS-Implantation folgenden 6 Monaten erfolgt ein Anstieg der BCM_{BIA} in % IG, da sich nur der Zähler des Quotienten vergrößert (signifikante Zunahme der BCM). Das Verhalten dieses Parameters spiegelt auch die Verhältnisse der BCM_{BIA} zu den anderen Untersuchungszeitpunkten wieder. Die Kontrollen haben eine signifikant höhere BCM_{BIA} als die Patienten vor TIPS und sind gleichzeitig in einem den Patienten vergleichbaren Alter, so daß für sie die gleichen Idealgewichtswerte gelten. Folglich müssen sie sich durch eine signifikant höhere BCM_{BIA} in % des Idealgewichtes auszeichnen.

Die nach Forbes et al. [34] berechnete **lean body mass (LBM)** blieb im Beobachtungszeitraum konstant, der Ausgangswert vor TIPS war hochsignifikant erniedrigt gegenüber den Kontrollen. In die Formel geht als einzige Variable die pro Tag ausgeschiedene Kreatininmenge ein. Nimmt die Muskelmasse zu, so steigt beim Gesunden auch die renal ausgeschiedene Kreatininmenge als Abbauprodukt des Muskelkreatins an. Die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin geschieht nicht-enzymatisch und konzentrationsabhängig im Muskel. Pirlich et al. zeigten 1996 [50], daß die bei Patienten mit Leberzirrhose oft erniedrigte Kreatininausscheidung unabhängig von der Leberfunktion und dem Stadium der Zirrhose ist und wird wahrscheinlich aber von der bei Leberzirrhose auftretenden Nierenfunktionsstörung verursacht wird. Es sind mehrere Ursachen der in der vorliegenden Studie konstanten LBM der Patienten denkbar. Eine Möglichkeit ist eine verringerte Synthese des Kreatins in der Leber. Da die Ergebnisse zur AMA, BCM_{BIA} und BCM_{TBP} eine signifikante Steigerung der Muskelmasse bzw. Körperzellmasse zeigen, scheint der fehlende Anstieg durch extramuskuläre Faktoren bedingt zu sein. Das Serumkreatinin der Patienten lag vor und nach TIPS konstant im Normbereich. Die Kreatinin-Clearance hingegen war vor TIPS signifikant erniedrigt gegenüber den Kontrollen und zeigte keine signifikante Veränderung nach TIPS. Am ehesten dürfte somit die eingeschränkte Nierenfunktion und eventuell eine inkomplette Urinsammlung der Patienten die Ursache sein, weshalb der Anstieg der LBM nach TIPS das Signifikanzniveau verfehlte.

Von klinischem Interesse ist auch die Frage nach dem Überleben nach TIPS-Anlage. Die in der vorliegenden Studie untersuchte Patientengruppe war eine vorwiegend aus Patienten im CHILD-Stadium A und B bestehende Subgruppe des TIPS-Patientenkollektivs des Studienzentrums. Wie aus Abb. 35 [S.Jurczyk; Dissertation, in Vorbereitung] zu entnehmen, war das Überleben nach

TIPS abhängig vom CHILD-Stadium. Patienten im Stadium CHILD A oder B überlebten signifikant länger als Patienten im Stadium CHILD C ($p < 0,0004$).

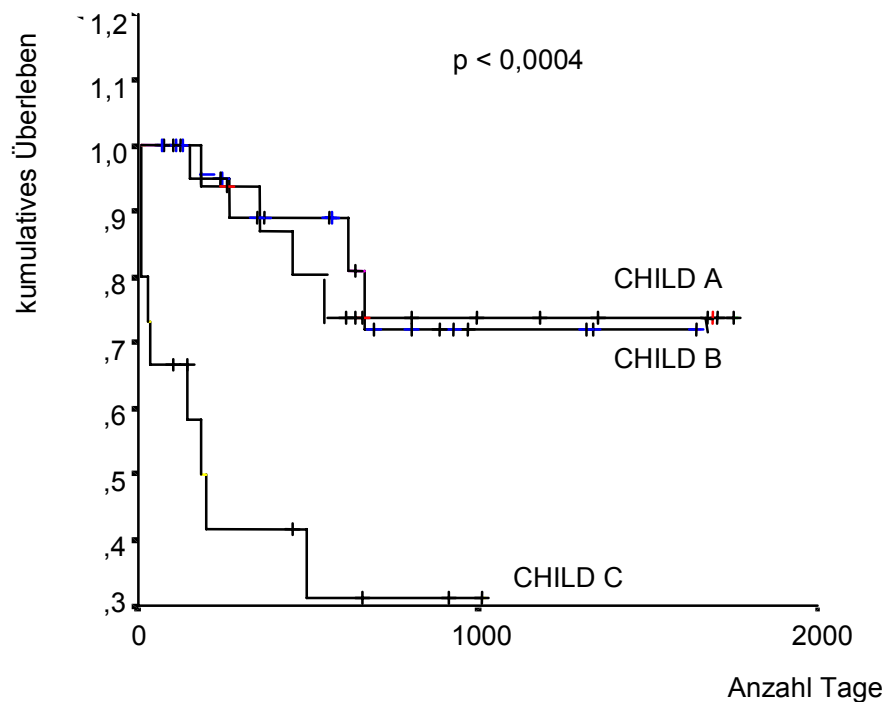


Abbildung 35: kumulatives Überleben nach TIPS in Abhängigkeit vom CHILD-Stadium

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die von Ochs et al. [75] gefundenen Werte von Patienten, deren Grund für eine TIPS-Anlage rezidivierende Ösophagusvarizenblutungen war. Die von diesen Autoren in einer entsprechenden Studie gefundenen Daten zum Überleben von Patienten mit therapierefraktärem Aszites als Indikation für eine TIPS-Anlage [14] waren schlechter als die Überlebensraten der vorliegenden Studie. Erklären läßt sich dies durch den größeren Anteil an Patienten im Stadium CHILD B und C. Im Vergleich zu anderen Therapiestrategien wie Parazentese bei Aszites oder endoskopischer Intervention bei Ösophagusvarizenblutungen sind die gefundenen Daten zur Überlebensdauer deutlich günstiger. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von mittels Parazentese behandelten Leberzirrhosepatienten mit Aszites [85] liegt bei 50%. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit endoskopisch therapierten Ösophagusvarizenblutungen beträgt für CHILD-Stadium A und B 60% sowie 10% im Stadium C [86]. Bedenkt man dabei die hohe Prävalenz von Malnutrition bei Leberzirrhosepatienten und den Einfluß, den eine bestehende Malnutrition auf die Prognose der Patienten hat [9, 10, 11], so stellt man sich bei Betrachtung der in der vorliegenden Studie gefundenen Daten die Frage, ob nicht die beobachtete, durch den BCM-Anstieg bedingte Verbesserung der Körperzusammensetzung zum Überleben nach TIPS-Implantation beigetragen hat.

Schlußfolgerungen:

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Körpergewicht (KG) und Body mass index (BMI) ungeeignet waren, die Mangelernährung der Zirrhosepatienten vor TIPS zu identifizieren, die sich in einer signifikanten Verminderung von Körperzellmasse (BCM) und Magermasse (LBM) zeigte. Nach TIPS-Implantation war eine signifikante Verbesserung von Muskelmasse und BCM und damit der prognostisch und metabolisch relevanten Kenngrößen des Ernährungszustandes zu verzeichnen.

Energiestoffwechsel nach TIPS

Die Körperzellmasse ist das metabolisch aktive Kompartiment, in ihm laufen 99 % der Stoffwechselaktivität ab [22]. Damit sind Veränderungen im Energiehaushalt zu erwarten, wenn sich die BCM ändert. Der geschätzte **Sollwert des Grundumsatzes** nach Harris & Benedict (REE_{HB}) ist alters-, größen-, geschlechts- und gewichtsabhängig, wobei sich ersten beiden Merkmale im Beobachtungszeitraum nicht veränderten, das Gewicht jedoch erfuhr eine signifikante Zunahme. Tatsächlich war bei TIPS-Patienten ein signifikanter Anstieg des kalorimetrisch gemessenen **Istwertes** des Grundumsatzes (REE_{KALO}) um 8% nach 6 Monaten zu verzeichnen, während der geschätzte Grundumsatz (REE_{HB}) um 4% anstieg.

Der gemessene Grundumsatz (REE_{KALO}) der Patienten vor TIPS unterschied sich nicht von dem der Kontrollen. Der geschätzte Grundumsatz (REE_{HB}) stimmte relativ gut mit dem Istwert (REE_{KALO}) überein, die Abweichung betrug maximal 8%, so daß sich die Patienten in einem normometabolen Zustand befanden. Die Formel von Harris & Benedict war in der Lage, bei den Patienten der vorliegenden Studie den tatsächlichen Grundumsatz ausreichend genau vorherzusagen. Die Frage eines Hypermetabolismus ($REE_{KALO} > 1,2 \times REE_{HB}$) bei Leberzirrhose wurde in der Vergangenheit immer wieder kontrovers diskutiert. Müller et al. [19] schrieben 1991 zu dieser Frage, daß der REE bei Patienten mit Leberzirrhose variabel und ein Hypermetabolismus bei Leberzirrhose keineswegs ein konstanter Befund sei. Die FFM korrelierte nach dieser Studie mit dem REE und ein Hypermetabolismus war assoziiert mit Muskel-, BCM- und FFM-Verlusten, während ein Hypometabolismus ($REE_{KALO} < 0,8 \times REE_{HB}$) mit erhöhtem Körpergewicht und einer größeren BCM bei reduziertem Quotient Muskel- zu Organmasse assoziiert war. In der vorliegenden Studie wurden Störfaktoren wie Schilddrüsenfunktionsstörung, inflammatorische Prozesse oder Zunahme von Aszites [32] als Einflußgrößen ausgeschlossen. Die in der vorliegenden Studie beobachtete Zunahme der Körperzellmasse der Patienten muß zu gesteigertem Sauerstoffverbrauch und gesteigerter CO_2 -Produktion führen, da die Zellen als stoffwechselintensives Kompartiment den Sauerstoff für ihren Stoffwechsel und die Atmungskette benötigen. Damit steigerte der Zugewinn an BCM den Substratumsatz und den REE. Ein Anstieg der stoffwechselfassiveren Fettmasse hätte diesen Effekt nicht gehabt.

Der Bezug des **Istwertes des REE auf das Körpergewicht** ergab bei den Patienten keine signifikanten Veränderungen im Beobachtungszeitraum. Dies war unter der Berücksichtigung der Tatsachen, daß sowohl das Gewicht als auch der Grundumsatz anstiegen, zu erwarten. Man bildet diesen Quotienten, um zu sehen ob eine Stichprobe von untersuchten Individuen hyper-, normo- oder hypometabol gegenüber einer Kontrollgruppe ist. Damit hängt die Diagnose auch von der Bezugsgruppe ab. Der Wert der Patienten erwies sich gegenüber dem der Kontrollpersonen als signifikant erhöht, wobei man dies bei Betrachtung der Zahlen (Pat.: 21 vs. Kontrollen 20 kcal/ kg KG) nicht erwartet hätte. Die Patientenwerte lagen im Bereich der in der Literatur zu findenden Werte von 27 kcal/ kg KG/d [19]. Im ESPEN-Konsensus-Papier zur Ernährung bei Leberzirrhose und Transplantation von 1997 [85] wird eine non-protein-Kalorienaufnahme von 25-35 kcal/ kg KG/d plus 1,0-1,2 g Protein/ kg KG/d für stabile Zirrhotiker empfohlen.

Wenn der Energieverbrauch in den ersten 6 Monaten nach TIPS signifikant zunimmt, fragt man sich, ob dies außer an einer gesteigerten Körperzellmasse nicht auch an einem per se

gesteigerten Energieverbrauch der einzelnen Zelle liegen könnte. Um einen gesteigerten zellulären Energieverbrauch nachzuweisen, kann man den REE_{KALO} auf die BCM beziehen. Dieser Quotient heißt **spezifischer REE**. Er ist ebenfalls ein Parameter zur Klassifikation der vorliegenden Stoffwechsellage in hyper-/ normo- und hypometabol und damit von der Vergleichspopulation abhängig. Sowohl der auf die BCM_{BIA} als auch der auf die BCM_{TBP} bezogene REE_{KALO} wiesen bei den Patienten im Studienzeitraum eine Tendenz der Abnahme auf, die allerdings nicht signifikant war. Die fehlende Signifikanz des Quotienten ist durch den signifikanten Anstieg beider in den Quotienten eingehenden Parameter in den ersten 6 Monaten nach TIPS zu erklären. Der Energieverbrauch pro Zelle ist im Vergleich zu den Verhältnissen vor TIPS nicht gesteigert ist, sondern nimmt eher ab. Der gesteigerte Ruheenergieverbrauch (REE_{KALO}) ist also nicht durch einen erhöhten zellulären Energieverbrauch bedingt. Allerdings ist der auf die BIA bezogene REE_{KALO} der Patienten signifikant höher als der der Kontrollen. So betrachtet besteht bei den Patienten gegenüber den Kontrollen ein Hypermetabolismus. Damit hängt der Terminus Hypermetabolismus offensichtlich davon ab, ob und auf welchen Parameter man den REE_{KALO} bezieht.

Für Patienten mit Leberzirrhose ist ein niedriger nüchtern-**RQ** von $0,75 \pm 0,01$ und Substratoxidationsraten mit bevorzugter Fett- und Proteinoxidation zulasten der KH-Oxidation [30, 31] charakteristisch. Dies wird durch die Daten zum RQ und zur Lipidoxidationsrate in der vorliegenden Studie bestätigt. Das metabolische Profil nach einer 12-stündigen entspricht bei Patienten mit Leberzirrhose dem von gesunden Personen nach einer 36-stündigen Fastenperiode [86]. Das heißt, daß die Zeitspanne bis zur Entwicklung eines katabolen Zustandes in Hungerperioden bei Zirrhotikern stark verkürzt ist. Ursache dafür ist die geringere Glykogenspeicherung in der Leber. Um die Glukose- und Substrathomöostase aufrecht zu erhalten, müssen die Fett- bzw. Proteinreserven des Körpers zur Energiegewinnung bzw. Glukoneogenese früher mobilisiert werden. Ein niedriger RQ ist assoziiert mit einer Malnutrition und einem fortgeschrittenen Stadium der Zirrhose, wenn man die Malnutrition als Gewichtsverlust und Reduktion der FFM auf $< 20\%$ des KG definiert [87]. Die in der vorliegenden Studie gemessenen Werte des RQ, die im Studienzeitraum konstant im Bereich 0,83 bis 0,85 lagen, entsprechen eher denen von Patienten ohne Malnutritiionszeichen ($0,84 \pm 0,03$) und der Verbrennung einer Mischkost, d.h. es werden sowohl KH als auch Fett und Eiweiß vom Körper zur Energieverbrennung benutzt. Die Patienten vor TIPS unterschieden sich in Bezug auf den RQ nicht signifikant von den gesunden Kontrollpersonen, und auch nach TIPS trat bei den Patienten keine Verschlechterung in diesem Parameter ein. Vor dem Hintergrund eines inversen Zusammenhangs von REE und Zirrhosegrad [30] erscheint dies sinnvoll, da der mittels CHILD-Score bestimmte Grad der Leberzirrhose der Patienten der vorliegenden Studie ebenfalls konstant blieb. Die veränderten hämodynamischen Verhältnisse schienen auch keinen Einfluß auf die **Substratoxidation** zu haben, denn die Raten blieben ebenfalls konstant im Beobachtungszeitraum. Die Patienten gewannen vor TIPS etwa die Hälfte der benötigten Kalorien aus der Fettoxidation und dies blieb auch nach TIPS so. Das heißt zwar, daß der größte Teil der Kaloriengewinnung aus der Fettverbrennung stammt, jedoch ist dieser Anteil geringer als die Fettoxidationsraten, von denen in den früheren Studien [30, 31, 87] berichtet wurde. In diesen

Studien bezogen die Patienten 2/3 ihrer Kalorien im Nüchternzustand aus der Verbrennung von endogenem Fett. Jedoch hängen Lipidoxidationsrate und REE auch vom Alkoholkonsum ab. Abstinenz führt bei Alkoholikern ohne Zirrhose bei adäquater Ernährung innerhalb weniger Monate zur dauerhaften Senkung von Lipidoxidationsrate und REE und zur Besserung des Ernährungszustandes [88]. Als Ursache hierfür diskutierten die Autoren eine gesteigerte Nahrungsaufnahme und eine Normalisierung der durch Alkoholkonsum hervorgerufenen Induktion der mikrosomalen ethanoloxidierenden Enzym-Systems (MEOS) und damit verbundener Verringerung der hohen Lipidoxidationsrate. Stabile, abstinenter Leberzirrhotiker im Stadium CHILD B zeigen unter einer täglichen Kalorienaufnahme von 40 kcal/ kg KG/d bereits einen Monat nach Beginn der Ernährungstherapie eine hochsignifikante Abnahme der Lipidoxidationsrate (vorher 50%, 1 Monat nach Therapiebeginn 38%) zugunsten der KH-Oxidation und eine Verbesserung des Ernährungszustandes [89]. Die Autoren führten ihre Messungen erst einige Tage nach Aufnahme der Patienten durch, wodurch die Nachwirkungen eines Ethanolkonsums auf den Stoffwechsel minimiert wurden. Diese unterschiedliche Zeitspanne zwischen Aufnahme- und Meßzeitpunkt der Kalorimetrie könnte die großen Unterschiede in den gefundenen Lipidoxidationsraten ([30, 31, 89 und vorliegende Studie]) erklären. Kontrollgruppe und Patienten unterschieden sich bezüglich der Substratoxidationsraten in der vorliegenden Studie hochsignifikant, der Anteil der Fette an der Verbrennung war bei den Patienten doppelt so hoch wie bei den Kontrollen. Damit bestätigt die vorliegende Studie die bereits in den anderen beiden Studien gewonnene Erkenntnis, daß bei Patienten mit Leberzirrhose der Anteil der Kohlenhydrate an der Energiegewinnung zugunsten der Lipidoxidation verringert ist. Die Kohlenhydrate sind bei den Patienten der vorliegenden Studie mit vor TIPS nach dem Fett die zweitwichtigste Energiequelle und dies ändert sich im Verlauf der Studie auch nicht.

Zur **Nährstoffzufuhr** bei Leberzirrhose werden in den „Leitlinien der GASL zur Ernährung bei Leberkrankheiten und Lebertransplantation“ von 1999 [8] konkrete Vorschläge gemacht, die auf dem „ESPEN-consensus conference-Papier“ von 1997 [85] beruhen. Demnach sind Beschränkungen für den Großteil der Patienten eher schädlich und die allgemeingültigen Empfehlungen für eine gesunde Ernährung treffen auch auf die meisten Zirrhotiker zu. Durch das beschleunigte Entstehen von Hungerzuständen bei Leberzirrhose kommt es bei den Patienten schneller zur Rekrutierung von alternativen Brennstoffen wie körpereigenem Fett und Protein und die Stickstoffbilanz wird früher negativ [7]. Dabei sind die Patienten bei einem höheren Proteinbedarf durchaus in der Lage, eine positive Stickstoffbilanz aufrecht zu erhalten, wenn eine adäquate Zufuhr gewährleistet ist [91]. Diese sollte in Form von mehreren kleinen Mahlzeiten über den Tag verteilt sein. Eine niedriggradige hepatische Enzephalopathie (HE) wird durch Proteinzufuhr eher besser, denn eine negative Stickstoffbilanz und der Gewebsabbau durch zu geringe Proteinzufuhr erhöhen den Gehalt an aromatischen AS im Gehirn, die die HE erschweren [92].

Die Patienten der vorliegenden Studie zeigten vor TIPS eine der Kontrollgruppe vergleichbare Kalorienaufnahme, steigerten diese jedoch in den ersten 6 Monaten nach TIPS signifikant um im Mittel 320 kcal/d. Berücksichtigt man die ebenso signifikante Steigerung des KG, des REE und der BCM im gleichen Zeitraum, paßt diese erhöhte Kalorienaufnahme ins Bild. Ein Mehr an

aufgenommenen Kalorien kann entweder zum Aufbau von Fettmasse oder -wie bei den Patienten der vorliegenden Studie- von Körperzellmasse verwendet werden. Die Frage nach der Ursache der BCM-Zunahme ist aus den Daten dieser Studie nicht zu klären. Eine denkbare Erklärung ist, daß sich bei den Patienten mit Aszites die Aszitesmenge durch den TIPS verringerte, wodurch die Patienten eher in der Lage gewesen sind, sich körperlich zu betätigen. Dies könnte einen Anreiz zum Aufbau von BCM gegeben haben. Eine andere Möglichkeit ist, daß durch den nach TIPS gesenkten portalen Druck und einer geringeren Hämostasie im portalen Gefäßbett die Enterozytenfunktion verändert sein könnte im Sinne einer Verbesserung der absorptiven Fähigkeit. In diesem Fall würde man auch vermuten, daß die gastrointestinale Barriere ebenfalls gestärkt ist. Doch den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge, ist die Barrierefunktion nach TIPS weiterhin stark beeinträchtigt (s.u.). Die Patienten erhielten vor TIPS im Rahmen des Ernährungsinterviews eine Ernährungsberatung, deren Empfehlungen auf den Leitlinien des ESPEN-Konsensus-Papieres [85] beruhten. Einen wichtigen Beitrag zur Steigerung der BCM könnte damit das Verlassen des Dogmas der Proteinrestriktion bei Leberzirrhose gewesen sein. Denn die meisten der Patienten waren in der Zeit vor der TIPS-Implantation nicht in der Betreuung der Studienzentren, sondern wurden überwiesen. Die Auffassung, daß die Leberzirrhose eine Indikation zur Proteinrestriktion darstelle, ist noch weit verbreitet. Daher könnte der BCM-Anstieg auch in einer gesteigerten Proteinzufuhr begründet sein, die sich in der statistischen Analyse aber als grenzwertig signifikant erwies. Möglich ist, daß es sich nicht um einen monofaktoriell bedingten Prozeß handelt.

Die einzelnen Nährstoffe Kohlenhydrate, Fett und Protein veränderten sich nicht signifikant nach TIPS, wenn man die Werte in g aufgenommener Nährstoff pro kg KG und Tag ausdrückt, doch waren die Werte der KH und der Proteinzufuhr gerade an der Grenze zur signifikanten Erhöhung. Dies bedeutet, daß die Patienten ihre Eßgewohnheiten scheinbar beibehielten. Lediglich die aufgenommene Nahrungsmenge wurde gesteigert, die Zusammensetzung der Nahrung wurde nicht verändert. Offenbar war dies trotz des bei Leberzirrhose erhöhten Proteinbedarfs ausreichend, um die Voraussetzungen des BCM-Aufbaus zu erfüllen. Die Proteinaufnahme von klinisch stabilen Patienten mit Malnutrition folgt dem jeweiligen Bedarf [91]. Die größere Gesamtkalorienzufuhr einerseits und der tendentiell abnehmende spezifische Grundumsatz (REE_{KALO}/BCM) bzw. $REE_{KALO}/kg\ KG$ andererseits können als die Erfüllung einer Voraussetzung zur Verbesserung des Ernährungszustands gesehen werden. Für Aufbau und Aufrechterhaltung von BCM werden entsprechende Substrate d.h. Protein für den Aufbau und Kalorien für die Aufrechterhaltung benötigt, was durch die erhöhte Kalorienaufnahme der Patienten gewährleistet war. Eine Normalisierung des Energieverbrauchs pro Zelle führt zu einer Sicherung der Reserven aufgrund des geringeren Gesamtenergieverbrauchs. Wie bei der Gesamtkalorienaufnahme bestand auch hinsichtlich der Anteile der Grundnährstoffe in der Nahrung kein signifikanter Unterschied zu den Ernährungsgewohnheiten der Kontrollpersonen, die Patienten ernährten sich also populationstypisch. Man sollte bei der Interpretation der Ergebnisse der Ernährungsinterviews aber bedenken, daß diese mit einem Fehler behaftet sein können, da es sich um eine retrospektive Analyse aus Befragungen handelt.

Die Berechnung der **Energiebilanz** dient der Klärung der Frage, ob der Bedarf der Patienten durch die aufgenommene Nahrungsmenge gedeckt werden kann oder ob die kalorischen Reserven d.h. das Körperfett und/oder die Körperzellmasse zurückgegriffen werden muß. Das Ergebnis der Differenz aus Energieaufnahme und -verbrauch zeigt also an, ob ein Organismus dabei ist, Energie zu speichern (positive Bilanz) oder zu mobilisieren (negative Bilanz). Dabei wird unterschieden zwischen einer Gesamtbilanz (ausgehend von der Gesamtkalorienaufnahme) und der die aus der Proteinoxidation gewonnenen Kalorien außer Acht lassenden non-protein-Bilanz (ausgehend von der non-protein Kalorienzufuhr). Beim Gesunden werden unter einer positiven Bilanz bei fehlendem körperlichem Training die Nahrungsfette in körpereigenes Fett umgewandelt und gespeichert, während die KH und Proteine zur Energiegewinnung oxidiert werden. Unter körperlichem Training führt eine positive Bilanz bei adäquater Nährstoffaufnahme hingegen zum Muskel- und Körperzellaufbau. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist der Glukosestoffwechsel durch verringerte hepatische Glukoseproduktion aus Glykogen bei gesteigerter Glukoneogenese aus glukogenen Aminosäuren gestört. Sie geraten deshalb schneller in einen Hungerzustand. Viele Patienten leiden dazu unter Aszites, der ihre Bewegungsfreiheit einschränkt und so ein ausreichendes körperliches Training erschwert. Da durch den TIPS eine wirksame Kontrolle der Aszitemenge möglich ist, wird dadurch auch die Beweglichkeit der Patienten erleichtert. Die Kalorienaufnahme der Patienten war in der vorliegenden Studie zwar etwas größer als der Verbrauch, aber weder die Gesamt- noch die non-protein-Bilanz der Patienten zeigten nach TIPS eine wesentliche bzw. statistisch signifikante Änderung. Die Gesamt- und non-protein-Bilanz von Kontrollen und Patienten vor TIPS war vergleichbar. Da also keine negative Bilanz und damit keine Mobilisierung der Energiereserven des Körpers bei den Patienten festzustellen war, mag dies in Kombination mit der verbesserten Bewegungsfreiheit des Patienten nach TIPS ausreichend gewesen sein, einen Aufbau an BCM zu gestatten.

Schlußfolgerungen:

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die untersuchten Zirrhosepatienten vor TIPS eine signifikant höheren Energieumsatz als gesunde Personen zeigten, wenn REE/ kg KG oder REE/BCM als Kriterien verwendet wurden; ihr Grundumsatz lag jedoch nicht außerhalb von 8% des nach Harris & Benedict vorhergesagten Wertes und nach diesem Maßstab im normometabolen Bereich. Nach TIPS-Anlage nahm der spezifische Energieverbrauch tendenziell ab. Dieser Befund und die tendentielle Zunahme der Aufnahme von Energieträgern und Eiweiß gestalteten die Energiebilanz günstiger, wenngleich sich die errechnete Energiebilanz nicht signifikant verbesserte. Die gegenüber Kontrollen erhöhte Fettoxydationsrate blieb von der TIPS-Implantation unbeeinflusst.

Organfunktionen und Stoffwechselfaktoren nach TIPS

Die für die Prognose von Zirrhotikern entscheidende **Leberfunktion** ist abhängig von der Ätiologie und dem Grad der Zirrhose, aber unabhängig vom Ernährungszustand. Weder die Parameter der Leberläsion noch die cholestaseanzeigenden Enzyme zeigten nach TIPS eine signifikante Veränderung. Die ALAT der Patienten war im Normbereich, die ASAT war grenzwertig erhöht. Auffällig war die starke Erhöhung der γ -GT auf das etwa 10-fache des Wertes der Kontrollen und spricht im Zusammenhang mit den ebenfalls erhöhten Werten der AP und des Gesamtbilirubins für eine bestehende Cholestase. Die Lebersyntheseparameter der Patienten waren mit Ausnahme des Quickwertes vor und nach TIPS im Normbereich und zeigten zu keinem der Meßzeitpunkte nach TIPS eine signifikante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert vor TIPS. Das Albumin im Serum war im unteren Grenzbereich der normalen Konzentration und war vor TIPS gegenüber dem Wert der Kontrollpersonen signifikant erniedrigt. Die Daten früherer Studien zum Serumalbumin nach TIPS wiesen einen signifikanten Anstieg des Parameters nach [14, 93]. In der erstgenannten Studie wurden jedoch nur Patienten mit therapierefraktärem Aszites untersucht. Der Anstieg wurde nach Meinung der Autoren hier nicht durch eine verbesserte Leberfunktion verursacht, sondern kam durch das Absinken der Aszitesmenge nach TIPS und damit verbundenem geringerem Parazentese-bedingtem Albuminverlust zustande. Die CHE der Patienten der vorliegenden Studie lag im unteren Normbereich und war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Die Konzentration des Cholesterins im Serum der Patienten lag im gesamten Studienzeitraum unter der oberen Grenze des Normwertes des Zentrallabors des Studienzentrums von 200 mg/dl und war signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollen.

Der Quick-Wert macht unter den Syntheseparametern eine Ausnahme, er verschlechterte sich nach TIPS kontinuierlich und signifikant. Der Ausgangswert war vor TIPS und im ersten Monat nach TIPS grenzwertig und hochsignifikant niedriger als der Wert der Kontrollen. Dann jedoch verschlechtert sich der Befund signifikant und kontinuierlich gegenüber dem Wert vor TIPS. Die 6- und 12-Monatswerte sind deutlich pathologisch erniedrigt. Die Ursache für dieses von den anderen Syntheseparametern abweichende Verhalten ist unklar. Möglicherweise ist der Quickwert empfindlicher gegenüber Veränderungen in der Hämodynamik, die durch den TIPS entstehen. Eine andere Erklärung wäre, daß die Patienten unter einem nicht erkannten Mangel an Vitamin K litten. Man sollte aber auch nicht vergessen, daß die Erkrankung nach TIPS keineswegs zum Stillstand kommt. Der größte Teil der Patienten hatte die Zirrhose aufgrund eines Alkoholabusus entwickelt und es ist nicht auszuschließen, daß einige der Patienten auch nach dem Eingriff weiterhin Alkohol in größeren Mengen konsumierten. Daher ist es wahrscheinlich, daß diese Abnahme auf dem Fortschreiten der Leberzirrhose mit konsekutivem Verlust an funktionstüchtigem Lebergewebe beruht, auch wenn in der CHILD-PUGH-Summe keine signifikante Verschlechterung zu erkennen ist. Wie zu erwarten nahm die Aszitesmenge im Studienzeitraum kontinuierlich und signifikant ab, schließlich ist der therapierefraktäre Aszites eine der TIPS-Indikationen [14, 63]. Die vorhandene Aszitesmenge ist damit indirekt auch ein Anzeichen für die Funktionstüchtigkeit des Stents. Auffällig ist jedoch, daß trotz der eindrucksvollen Reduktion der Aszitesmenge die CHILD-PUGH-Summe der Patienten in der vorliegenden Studie konstant blieb, der Mittelwert der Summe entsprach zu allen Zeitpunkten einem Stadium B. Es existieren für diesen Befund mehrere

Erklärungsmöglichkeiten. Die Konstanz könnte sich einerseits aus dem Verhalten der anderen in die Summe eingehenden Parameter erklären lassen. Zwar blieben die meisten anderen Größen wie Serumalbumin, Serumbilirubin und Enzephalopathiegrad konstant, aber der Befund des Quickwerts könnte sich im Beobachtungszeitraum so sehr verschlechtert haben, daß dies in der Summe zur Konstanz der Punktesumme geführt hat. Sich langsam entwickelnde Verschlechterungen der Leberfunktion, welche durch die zunehmende Zirrhose bedingt sind, könnten von der starken Abnahme der Aszitesmenge maskiert werden. Denn durch die Summenbildung und die doch von der Einteilung des Punktebereichs her weit gefaßte Einteilung in die Stadien A, B und C machen sich geringergradige Veränderungen in der CHIL-D-Klassifikation weniger bemerkbar. Andererseits publizierten Ochs et al. 1994 [75] Daten zur CHIL-D-Summe nach TIPS, die denen der vorliegenden Studie gleichen. Allerdings war in dieser Studie die Verbesserung signifikant, die auf dem starken Abfall des Aszites beruhte. Eine anderer möglicher Grund für die in der vorliegenden Studie fehlende Signifikanz in der Punktesumme nach TIPS ist also, daß diese aufgrund der geringeren Patientenzahl nicht ersichtlich wurde.

Die in der vorliegenden Studie untersuchte Patientengruppe ist eine vorwiegend aus Patienten im CHIL-D-Stadium A und B bestehende Subgruppe des TIPS-Patientenkollektivs des Studienzentrums. Diese Patienten können hinsichtlich ihres Überlebens folgendermaßen eingeordnet werden (Abb. 35, [S.Jurczyk; Dissertation, in Vorbereitung]):

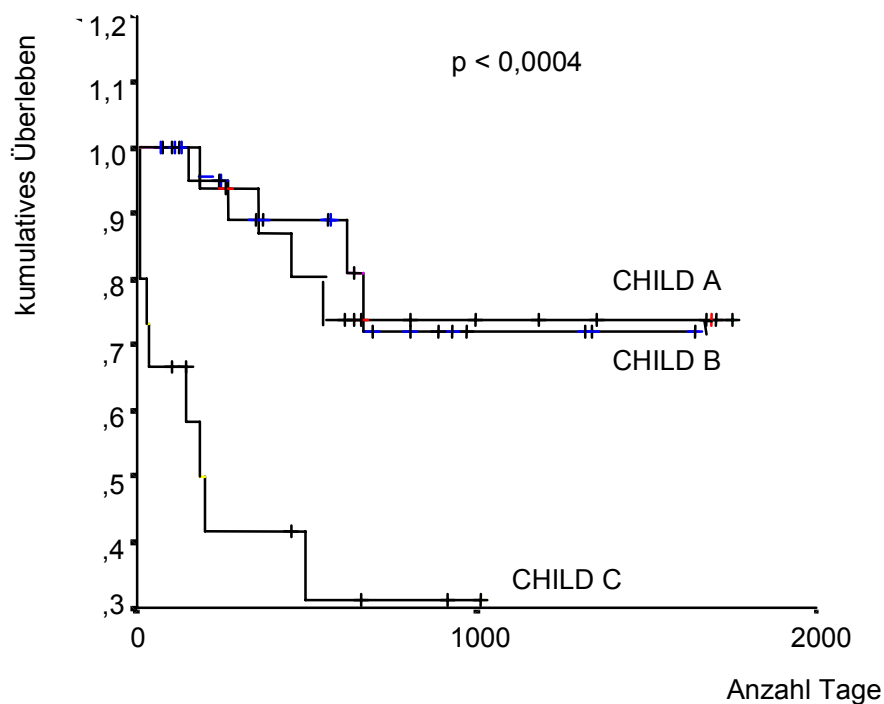


Abbildung 36: kumulatives Überleben nach TIPS in Abhängigkeit vom CHIL-D-Stadium

Die Spiegel des Gesamtbilirubins blieben in der vorliegenden Studie nach TIPS zwar konstant, aber der signifikante Unterschied zur Kontrollgruppe und dem Normwert des Zentrallabors war unübersehbar. Die Patienten wiesen zu jedem Untersuchungszeitpunkt einen mindestens doppelt so hohen Wert wie den Normwert auf. Dies spricht für eine persistierende Cholestase, insbesondere wenn man die hohen Werte von AP und γ -GT in diesem Zusammenhang betrachtet. Vergleicht man die Daten mit denen aus der Studie von Ochs et al. 1994 [75], sind die Ausgangswerte jener Studie geringfügig niedriger, steigen aber ebenfalls nicht signifikant nach 6 Monaten. Die Ammoniakkonzentrationen der Patienten hingegen stiegen im ersten halben Jahr nach TIPS um fast 20 % signifikant an und waren gegenüber denen der Kontrollpersonen bereits vor TIPS um das 3-fache erhöht. Der 12-Monatswert war zwar nicht signifikant, aber der Wert zeigte eine Tendenz zur kontinuierlichen Verschlechterung. Die absoluten Werte stimmen auch hier gut mit denen der Studie von Ochs et al 1994 [75] überein, die Autoren fanden allerdings im Gegensatz zu der vorliegenden Studie bei diesem Parameter keine Signifikanz. Die Ammoniakentgiftung ist bei Leberzirrhose aus zwei Gründen eingeschränkt. Der BCM-Verlust bedingt eine Einschränkung der normalerweise im Muskel über eine Glutaminsynthese stattfindenden Detoxifikation. Auch der andere Entgiftungsweg über die Harnstoffsynthese in der Leber ist bei Zirrhotikern auf einen Bruchteil reduziert, so daß sich bei mehr als 90 % der Patienten eine Hyperammoniämie entwickelt [96]. Zu dieser Hyperammoniämie tragen außerdem porto-kavale Umgehungskreisläufe bei, so daß vom Darm kommendes, ammoniakreiches portales Blut um die Leber herumgeführt wird. Durch die TIPS-Anlage ist die Kontaktzeit von portalem Blut und Lebergewebe verringert, wodurch der Ammoniak weniger extrahiert wird. Nimmt man dazu eine Verschlechterung der Leberfunktion durch ein Fortschreiten der Erkrankung nach TIPS an, wird das Verhalten des Gesamtbilirubins und des NH_3 verständlicher.

Neben der Leberfunktion ist bei Leberzirrhose oft auch die **Nierenfunktion** beeinträchtigt. 2/3 der Zirrhotiker entwickeln eine Niereninsuffizienz und mehr als ein Drittel ein hepatorenales Syndrom. Ein interessantes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, daß sich Patienten und Kontrollen bezüglich der Konzentration des Serumkreatinins nicht unterscheiden, wobei der Wert der Patienten auch zu keinem Zeitpunkt den oberen Grenzwert des Normbereichs von 1,1 mg/dl überschreitet. In der vorliegenden Studie zeigte sich nach 12 Monaten ein signifikanter Abfall der Serumkreatininkonzentration heraus, jedoch bleibt eine als statistisch signifikant nachweisbare Verbesserung der Nierenfunktion aufgrund einer geringen Fallzahl von $n=12$ zu diesem Untersuchungszeitpunkt fraglich. Bei der Kreatinin-Clearance zeigte sich bei den Patienten der vorliegenden Studie ebenfalls keine signifikante Veränderung nach TIPS. Jedoch ist die Kreatinin-Clearance anfällig für durch eine inkomplette Urinsammlung bedingte Fehler. Auffällig ist der gegenüber dem Wert der Kontrollen signifikant erniedrigte Ausgangswert der Kreatinin-Clearance der Patienten. Da die Konzentration des Kreatinins im Serum bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war, liegt eine inkomplette Urinsammlung als Ursache nahe.

Bei Leberzirrhose kann sich aufgrund eines Vitamin D-Mangels und eines sich darauf reaktiv entwickelnder Hyperparathyreoidismus eine Störung der Phosphathomöostase entwickeln. Die Folgen des Vitaminmangels sind Hyperkalzämie und Hypophosphatämie bei Hyperphosphaturie. Die bezüglich des Knochenstoffwechsels wichtige Folge der Hypophosphatämie ist die

Osteomalazie. Eine von anderen Untersuchern bei Alkoholikern [97] und bei Patienten mit Leberzirrhose [98] beschriebene Hypophosphatämie ließ sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Der Mittelwert der Phosphatkonzentration im Serum bei Patienten der vorliegenden Untersuchung lag zu jedem Untersuchungszeitpunkt im vom Zentrallabor ausgewiesenen Referenzbereich und stellte sich im Vergleich mit dem Mittelwert der Kontrollen als sogar erhöht heraus. Dies dürfte auf eine Retention des Phosphats aufgrund der Nierenfunktionsstörung zurückzuführen sein, welche sich auch in der verringerten Kreatinin-Clearance widerspiegelt. Die Konzentration des Phosphats im Serum sank im Studienzeitraum kontinuierlich und nach 12 Monaten war der Wert schließlich signifikant niedriger als der Ausgangswert vor TIPS. Dies steht im Einklang mit der Normalisierung der Kreatinin-Clearance auf das Niveau der gesunden Kontrollpersonen, die eine Verbesserung der Nierenfunktion zu diesem Zeitpunkt zeigt.

Der Harnstoff als das ungiftige Abbauprodukt von Eiweiß und Aminosäuren dient der renalen Stickstoffausscheidung. Die Harnstoffkonzentration im Serum veränderte sich in den ersten 6 Monaten nach TIPS nicht signifikant, der signifikante Anstieg des Werts 12 Monate nach TIPS könnte auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion, einen Proteinabbau oder auf die Steigerung der Proteinzufuhr zurückzuführen sein. Bei tendenziell erhöhter Proteinzufuhr dürfte eine verbesserte Nierenfunktion 12 Monate nach TIPS-Anlage die wahrscheinliche Ursache sein.

Die bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose häufige Störung der freien Wasserausscheidung (C_{H_2O}) [99] war auch bei den Patienten der vorliegenden Studie zu beobachten. Die C_{H_2O} war vor TIPS signifikant geringer als bei den Kontrollen und lag auch unterhalb des Normbereichs nach Druml [60]. Nach TIPS steigerte sich die C_{H_2O} nach einem initialen, aber nicht signifikanten Abfall und zeigte nach 12 Monaten schließlich eine signifikante Verbesserung. Der Median und der Mittelwert waren aber bereits nach 6 Monaten im Normbereich. Bezüglich der **Schilddrüsen**hormone wiesen Patienten und die Kontrollen wie erwartet keine signifikanten Unterschiede auf, was auch dem Protokoll (Ausschlußkriterium Hypo-/Hyperthyreose) entspricht. Die Schilddrüsenfunktion zeigte nach TIPS keine klinisch relevante Verschlechterung im Sinne der Entwicklung einer manifesten Hyper- oder Hypothyreose.

Der **Glukosestoffwechsel** der Patienten vor TIPS war im Verhältnis zu dem der gesunden Kontrollpersonen in den gemessenen Parametern gestört. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien zur Glukosetoleranz bei Leberzirrhose [15, 100]. Als Ursache wird eine durch die Zirrhose induzierte Veränderung der Zellmembranzusammensetzung mit folgender Dysfunktion des Insulinrezeptors bzw. der postrezeptionellen Signaltransduktion vermutet [15]. Dies könnte die gefundene periphere Insulinresistenz erklären, die auch im Stadium CHILD A bereits häufig vorhanden ist [6, 19, 31] und in deren Folge es zu einer reaktiven Hyperinsulinämie kommt. Wenn dieser Kompensationsmechanismus versagt, entwickelt sich zunächst eine pathologische Glukosetoleranz und - wenn die Glukose nicht mehr in der Lage ist, ihre eigene Verarbeitung bei Hyperglykämie zu induzieren - auch ein manifester Diabetes mellitus. Insulinresistenz und Glukoseintoleranz sind dabei unabhängig von Genese und Grad der Zirrhose [101]. Der Mittelwert des Nüchternblutzuckers der Patienten blieb im Beobachtungszeitraum konstant. Sein Wert lag zu jedem Zeitpunkt im pathologischen Bereich während die Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren, im Normbereich liegenden Wert aufwies. Mit 2/3 wies der größte Teil

der untersuchten Patienten (n=21) in der vorliegenden Studie vor TIPS-Anlage eine normale Nüchternkonzentration der Blutglukose auf. Allerdings hatten gerade die Patienten mit pathologischen Werten recht hohe Nüchternwerte von bis zu 173 mg/dl, so daß der arithmetische Mittelwert der Gruppe im pathologischen Bereich liegt. Auch die Verteilung veränderte sich im Studienzeitraum nicht signifikant im Vergleich zu vor TIPS. Ob die Ergebnisse 12 Monate nach TIPS von normal bei 2/3 zu pathologisch bei 1/3 der Patienten den realen Verhältnissen entsprechen, ist fraglich, da die Fallzahl mit n=10 recht niedrig war. Die Auswertung der oralen Glukotoleranztests (oGTT) zeigte, daß vor TIPS nur ein Fünftel der Patienten, bei denen ein oGTT durchgeführt wurde (n=15), einen pathologischen Nüchternwert vor Testbeginn aufwies, jedoch war die orale Glukosetoleranz d.h. der 2-h-Wert bei doppelt so vielen Patienten pathologisch erhöht. Nach TIPS war weder beim Nüchternwert noch beim 2-h-Wert eine signifikante Veränderung zu einem der Zeitpunkte zu beobachten. Dies bedeutet, daß sich die Glukosetoleranz nach TIPS nicht verschlechtert.

Durch eine TIPS-Anlage wird eine große Menge portalen Blutes, das aufgrund der NH_3 -Produktion von Bakterien und Enterozyten reich an Ammoniak ist, an den Hepatozyten vorbeigeleitet [96]. Dies stellt für die Patienten einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung **einer hepatischen Enzephalopathie (HE)** dar (zur weiteren Ursachen siehe auch Diskussionsabschnitt Leberfunktion). Die Pathogenese (HE) ist noch nicht vollständig geklärt, als eines der pathogenetisch wichtigsten endogenen Neurotoxine gilt der Ammoniak (Ammoniakhypothese). Die Höhe des Ammoniakspiegels korreliert aber nicht mit dem Schweregrad der HE und einige Patienten besitzen normale NH_3 -Konzentrationen im Blut. Sanyal et al. [102] beschrieben, daß eine HE bei 10-20 % der Patienten nach TIPS auftritt und daß diese dann nur geringgradig und meist gut therapierbar sei. Ochs et al. 1994 [75] berichteten, daß die HE-Rate von 10% vor TIPS-Anlage auf 25 % 3 Monate nach TIPS anstieg. Sie war signifikant häufiger bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren und war dann unabhängig vom CHILD-Stadium. Hatten Patienten < 65 Jahre eine HE nach TIPS, so waren alle Patienten in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Zirrhose (CHILD C). Die Inzidenz der HE hing auch vom Durchmesser des Shunts ab.

Die psychometrischen Tests der vorliegenden Studie zeigen im ersten Monat nach TIPS im Gegensatz zu den Daten von Ochs et al. keine Veränderung insbesondere keine Verschlechterung. 6 Monate nach TIPS wurde eine Befundbesserung im ZVT, KP, ZST und der Punktesumme im Sinne einer signifikanten Reduktion der erreichten Punkte um etwa 20 % erkennbar. Einzig im auf die Koordinationsfähigkeit des Patienten zielenden LNT zeigte sich nach TIPS keine Verbesserung. So scheint das Konzentrationsvermögen der Patienten weniger beeinträchtigt zu sein als die Koordination. Insgesamt ist aber nach 6 Monaten, eine Verbesserung der hirnnorganischen Funktion nachweisbar. Es ist auch zu betonen, daß den Patienten keinerlei Eiweißrestriktion auferlegt worden war. Es ist so, daß eine durch zu geringe Proteinzufuhr bedingte negative Stickstoffbilanz über die dadurch ausgelöste BCM-Reduktion den Gehalt an aromatischen AS erhöht wird, und damit das Risiko für eine HE eher erhöht als gemindert wird [91]. Durch eine Proteinrestriktion wird also nicht nur das HE-Risiko gesteigert, sondern auch eine Verschlechterung des Ernährungszustandes und damit auch der Prognose in Kauf genommen. Die vorliegende Studie zeigt, daß selbst nach TIPS, der einen zusätzlichen Risikofaktor für die

Entwicklung einer HE darstellt, eine Einschränkung des Proteinkonsums bei Patienten mit Leberzirrhose nicht obligat ausgesprochen werden muß.

Der Darmbarrierefunktion ist essentiell für die Verhinderung von endogenen Infektionen. Fehlfunktionen oder Schädigungen der Darmschleimhaut können über eine erhöhte **Mukosapermeabilität** zum Eintritt von Darmbakterien führen und endogene Infektionen verursachen, die bis hin zu einer Sepsis führen können. Es existieren Berichte über eine herabgesetzte gastrointestinale Barrierefunktion bei Alkoholikern [71] wie auch bei Patienten mit Leberzirrhose [59]. Bei vielen Zirrhotikern wurde eine Endotoxinämie festgestellt, welche eine mögliche Ursache für eine Daueraktivierung des Immunsystems bei diesen Patienten ist [73]. Die anhaltende Aktivierung der Abwehr und die damit verbundenen hohen Spiegel von Zytokinen könnten ursächliche Faktoren in der Mangelernährung von Patienten mit Leberzirrhose sein. Ein chronischer Entzündungszustand, hervorgerufen durch vom Darmlumen her eindringende Bakterien, läßt den erhöhten Proteinbedarf bei Leberzirrhose noch von einer anderen Seite her sehen: vermehrte Produktion von Akute Phase Proteinen und Zytokinen bei gleichzeitig verringerter Leber- und Nierenfunktion und vermehrter Glukoneogenese aus körpereigenem Protein. Die Pathogenese der Barrieredysfunktion bei Leberzirrhose ist bisher unklar, vermutet wird eine zentrale Rolle der portalen Hypertension. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine Störung der Barrierefunktion sowohl im gastroduodenalen als auch im intestinalen Bereich vor TIPS. Diese bestand auch 6 Monate nach TIPS trotz signifikanter und suffizienter Drucksenkung im porto-venösem Kreislauf fort. Eine Assoziation von gastroduodenaler bzw. intestinaler Permeabilität und porto-venösem Druckgradienten, der als Parameter einer portalen Hypertension angiographisch vor und 6 Monate nach TIPS bestimmt wurde, bestand nicht. Dies könnte bedeuten, daß die portale Hypertonie nicht bzw. nicht die alleinige Ursache der verringerten Dichtigkeit der Darmschleimhaut bei Leberzirrhose ist. Es könnten weitere Faktoren an der Entstehung der Permeabilitätserhöhung beteiligt sein. Es ist ferner die relativ geringe Zahl von beobachteten Verläufen (n=9) bei der Interpretation zu bedenken. Diese Zahl könnte zu gering sein, um allgemeingültige Aussagen zur Ursache der gestörten Barrierefunktion zu machen. Es sind bereits einige Faktoren bekannt, die die Funktion der Barriere beeinflussen. Dazu gehören Krankheiten wie z.B. Infektionen, entzündliche Darmerkrankungen oder eine Atopieneigung, Medikamente (z.B. Laxantien, Glukokortikoide, NSAR), Hormone und Zytokine. Auch eine Mangelernährung kann die gastrointestinale Barriere schwächen. Daher ist es denkbar, daß krankheitsbedingte Faktoren wie beispielsweise die Genese der Zirrhose, das Stadium oder auch die in der Therapie von Komplikationen der Zirrhose eingesetzten Medikamente eine entscheidende Rolle spielen. Es sind also weitere Studien auf diesem Gebiet notwendig, um diese in vielerlei Hinsicht inhomogene Patientengruppe in einer größeren Fallzahl zu untersuchen.

Schlußfolgerungen:

Die meisten der untersuchten Funktionen bzw. Teilfunktionen von Leber, Niere, Gehirn, Schilddrüse sowie die Glukosetoleranz zeigen nach TIPS keine Verschlechterung im Vergleich zum Niveau vor TIPS. Eine Ausnahme machen der sich nach TIPS kontinuierlich verschlechternde Quick-Wert und die stetig steigende Konzentration der Ammoniakkonzentration im Serum. Die psychometrisch beurteilte Hirnfunktion und die Funktion der Nieren jedoch zeigen nach TIPS sogar eine Verbesserung. Zu betonen ist dabei, daß die Funktion des Gehirns sich nach TIPS verbessert, obwohl den Patienten keine Eiweißrestriktion auferlegt wurde.

Tabelle 23: Einstufung der Organfunktionen bzw. -teilfunktionen nach TIPS

| Leberfunktion nach TIPS | Nierenfunktion nach TIPS | Hirn- funktion nach TIPS | Schilddrüsen- funktion nach TIPS | Glukosetoleranz nach TIPS |
|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Global (CHILD) :→ | Serum-Krea:→ | ↑ | → | Nü BZ-Mittelwert:→ |
| Läsion:→ | Krea-Clearance:→ | | | OGTT:→ |
| Cholestase:→ | Hst-Ausscheidung:→ | | | |
| Synthese [§] : → bis ↓ | Freie Wasser- ausscheidung:↑ | | | |
| Aszites:↑ | | | | |
| Exkretion:↓ | | | | |

→ = gleichbleibende, ↓ = Verschlechterung, ↑ = Verbesserung der Funktion bzw Teilfunktion nach TIPS; Ausnahmen: [§] =Quick-Wert kontinuierlich und signifikant ↓;

Zusammenfassung

Bei 22 Patienten mit Leberzirrhose wurde prospektiv der Ernährungszustand mit seinen Komponenten Energieverbrauch, Nahrungsaufnahme und Körperzusammensetzung sowohl vor Anlage eines TIPS, als auch 1, 6 und 12 Monate nach TIPS-Implantation untersucht und in Beziehung zu Daten gesunder Probanden gesetzt.

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen waren bei Patienten vor TIPS-Anlage Körpergewicht und body-mass-index nicht vermindert, während Muskel- und Körperzellmasse (BCM) reduziert waren. Im Grundumsatz (REE) bestand kein Unterschied zu Kontrollen, wenn der gesamte Grundumsatz betrachtet wird. Dagegen war der spezifische, auf die Körperzellmasse bezogene Grundumsatz (REE/BCM) bei Patienten signifikant erhöht. Patienten wiesen also gegenüber Kontrollen einen hypermetabolen Status auf. Die Substratoxidation der Patienten war durch eine bevorzugte Verwendung von Lipiden gekennzeichnet.

Nach TIPS-Anlage nahmen Körpergewicht und BMI der Patienten zu aufgrund einer Verbesserung in der Körperzusammensetzung mit signifikantem Anstieg von Muskelmasse, Körperzellmasse und dem Quotienten von Körperzellmasse und Körpermasse. Darüberhinaus war eine signifikante Abnahme der Aszitesmenge zu verzeichnen. Die Fettmasse blieb trotz Zunahme der Körpermasse unverändert. Entsprechend der Zunahme der Körpermasse stieg der Grundumsatz nach TIPS-Anlage signifikant an, die Betrachtung des spezifischen Energieumsatzes zeigte jedoch eine abnehmende Tendenz im Sinne einer Normalisierung des bei Zirrhosepatienten gegenüber Kontrollen erhöhten Energieumsatzes. Dieser Abnahme des spezifischen Energieverbrauchs stand eine zunehmende Nährstoffaufnahme gegenüber, so daß diese Verbesserung der Energiebilanz als eine der Ursachen für die Verbesserung des Ernährungszustandes zu sehen ist. Unbeeinflusst von der TIPS-Anlage blieb die Bevorzugung von Fett als oxidativem Substrat. Bezüglich der Organfunktionen war nach TIPS-Anlage eine partielle Verminderung der hepatischen Syntheseleistung (Quick, nicht aber Albumin) und eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion und psychometrisch gemessenen hirnorganischen Leistungsfähigkeit zu beobachten.

Die Anlage und Funktionserhaltung eines TIPS war bei Patienten mit Leberzirrhose mit einer bedeutsamen Verbesserung des Ernährungszustandes und insbesondere des prognostisch relevanten Kompartiments Körperzellmasse und Muskelmasse verbunden. Bei unveränderten Ernährungsempfehlungen waren die Patienten in höherem Maße in der Lage, diese Empfehlungen zu realisieren und insbesondere eine höhere Eiweißmenge ohne Verschlechterung der Enzephalopathie zuzuführen. Welchen Einfluß die einzelnen Faktoren wie verminderte Aszitesmenge, Verbesserung der intestinalen Absorption oder Vermeidung erneuter kataboler Situationen (gastrointestinale Blutungen, Parazentese und Endotoxinämie durch Reduktion der portalen Hypertension) an diesem Ergebnis haben, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Novin D, Robinson K, Culbreth LA, Tordoff MG: Is there a role of the liver in the control of food intake, *Am J Clin Nutr*, 1985, 42: 1050-1062
- [2] Dilling H, Reimer C: Mißbrauch und Abhängigkeit (Kapitel 5 in: Dilling, Reimer: Psychiatrie und Psychotherapie, Springer Verlag Berlin/Heidelberg, 1997, 75)
- [3] Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ: Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis, *Clin Investig*, 1992, 70: 478-486
- [4] Merli M, Riggio O, Menotti A: Nutritional status in cirrhosis, *J Hepatol*, 1994, 21: 317-325
- [5] Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA: Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis, *Am J Med*, 1984, 76: 211-222
- [6] Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G, Savioli M, Capocaccia L: Basal energy production and substrate use in stable cirrhotic patients, *Hepatology*, 1990, 12: 106-112
- [7] McCullough AJ, Tavill AS: Disordered energy and protein metabolism in liver disease, *Semin Liv Dis*, 1991, 11: 265-277
- [8] Plauth M, Weimann A, Holm E, Müller MJ: Leitlinien der GASL zur Ernährung bei Leberkrankheiten und Lebertransplantation, *Z Gastroenterol*, 1999, 37: 301-312
- [9] Mendenhall CL, Moritz TE, Rosell GA: A study of oral nutritional support with oxadrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of department of veterans affairs cooperative study, *Hepatology*, 1993, 17: 564-576
- [10] Merli M, Riggio S, Dally L: Policentrica italiana nutrizione cirrosi: Does malnutrition affect survival in cirrhosis?, *Hepatology*, 1996, 23: 1041-1046
- [11] Kearns PJ, Young H, Garcia G: Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition, *Gastroenterol*, 1992, 102: 200-205
- [12] Metropolitan Life Insurance Company in: Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Wehr, 1977, 701
- [13] Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ: Identification of high- and low risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients, *Hepatology*, 1997, 25: 652-657
- [14] Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites, *New Engl J Med*, 1995, 332: 1192-1197

- [15] Nolte W, Hartmann H, Ramadori G: Glucose metabolism and liver cirrhosis, *Exp Clin Endocrinol*, 1995, 103: 63-74
- [16] Cohn SH, Vaswani AN, Yamsumura S, Yuen K, Ellis KJ: Improved models for determination of body fat by in vivo neutron activation, *Am J Clin Nutr*, 1984, 40: 255-259
- [17] Müller MJ, Selberg O: Ernährungsmedizinische Praxis, Kapitel 3: ernährungs-medizinische Untersuchungen, Springer Verlag, 1998, 29-202
- [18] Morgan MY, Madden AM: The Assessment of body composition in patients with cirrhosis, *Eur J Nucl Med*, 1996, 23: 213-225
- [19] Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW: Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state, *Hepatology*, 1991, 15: 782-794
- [20] McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan SC: Body cell mass and leucine metabolism in cirrhosis, *Gastroenterology*, 1992, 102: 1325-1333
- [21] Durnin, Passmore: Energy, Work and Leisure (in: Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Basel, 1977: 225)
- [22] Moore FD: Energy and the maintenance of the body cell mass, *J Enteral Parenteral Nutr*, 1980, 4: 228-260
- [23] Welle S, Nair KS: Relationship of resting metabolic rate to body composition, *Am J Physiol*, 1990, 258: E 900-999
- [24] Hoffer LJ, Bistrian BR, Young VR, Blackburn GL, Matthews DE: Metabolic effects of very low calorie weight reduction diets, *J Clin Invest*, 1984, 73: 750-758
- [25] Owen OE, Reichle FA, Mozzoli A, Kreulen T, Patel MS, Elfenbein IB, Golsorkhi M, Chang KHY, Rao NS, Sue HS, Boden G: Hepatic, gut and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis, *J Clin Invest*, 1981, 68: 240-252
- [26] Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Dossing H, Larsson B, Stilling B, Gottlieb-Jensen M: Longterm oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver, *Br J Nutr*, 1995, 74: 557-567
- [27] Campillo B, Fouet P: Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis. Evidence of severe functional aerobic impairment, *J Hepatol*, 1990, 10: 163-167
- [28] Müller MJ, Dettmer A, Tettenborn M: Metabolic, endocrine, haemodynamic and pulmonary responses to different types of exercise in individuals with normal or reduced liver function, *Eur J Appl Physiol*, 1996, 74: 246-257
- [29] Müller MJ, Willmann O, Rieger A, Fenk A, Selberg O, von zur Mühlen A : Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis, *Gastroenterology*, 1992, 102: 2033-2041

- [30] Schneeweiss B, Graninger W, Fenrency P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B, Laggner A, Lenz K, Kleinberger G: Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease, *Hepatology*, 1990, 11: 387-393
- [31] Owen OE, Trapp E, Reichard GA, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, Skutches CL, Boden G: Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis, *J Clin Invest*, 1983, 72: 1821-1832
- [32] Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gaya J: Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis, *Gastroenterology*, 1991, 100: 738-744
- [33] Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl, Cramer L: Energy metabolism in acute hepatic failure, *Gastroenterology*, 1990, 105: 1015-1521
- [34] Forbes GB, Bruining GJ: Urinary creatinine excretion and lean body mass, *Am J Clin Nutr*, 1976, 29: 1359-1366
- [35] Kushner RF, Schoeller DA: Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis, *Am J Clin Nutr*, 1986, 44: 417-424
- [36] Pirlich M, Plauth M, Lochs H: Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung, *Akt Ernähr-Med*, 1999, 24: 81-90
- [37] Forbes, Gallup: Estimation of total body fat from 40-potassium content, *Science*, 1961, 133: 101-102
- [38] Pierson RN, Wang J, Thornton JC, van Itallie TB, Colt EWD: Body potassium by four-pi K 40 counting: an anthropometric correction, *Am J Physiol*, 1984, 246: E 234-239
- [39] Travis S, Menzies I: Intestinal permeability: functional assessment and significance, *Clin Sci*, 1992, 82: 471-488
- [40] Burmeister W: Human body composition as related to surface area, *Eur J Paediatr*, 1980, 135: 147-151
- [41] Ertl S, Tautz M, Deckart H, Mischke W: Physikalische Charakterisierung und klinischer Einsatz des rekonstruierten Ganzkörperzählers in der Nuklearmedizinischen Klinik Berlin-Buch, *Radiobiol Radiother Berl*, 1979, 20: 448-458
- [42] Oberhausen E, Burmeister W, Huycke EJ: Das Wachstum des Kaliumbestandes im Menschen gemessen mit dem Ganzkörperzähler, *Ann paediat*, 1965, 205: 381-400
- [43] Koeppe P: Ganzkörper-Aktivitätszähler-eine Übersicht, *Radiobiol Radiother*, 1975, 16: 491-510
- [44] Watson WS (unpublizierte Daten in: McMillan, 1994 [40])

- [45] McMillan DC, Preston T, Watson WS, Simpson JM, Fearon KCH, Shenkin A, Burns HJG, McArdle CS: Relationship between weight loss reduction of body cell mass and inflammation response in patients with cancer, *Br J Surg*, 1994, 81: 1011-1014
- [46] Frisancho AR: New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status, *Am J Clin Nutr*, 1981, 34: 2540-2545
- [47] Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon D: Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm-muscle area, *Am J Clin Nutr*, 1982, 36: 680-690
- [48] Bistrian BR, Blackburn GL, Sherman M, Scrimshaw MS: Therapeutic index of nutritional depletion in hospitalized patients, *Surg Gynecol Obstet*, 1975, 141: 512-516
- [49] Leweling H: Bestimmung des Ernährungsstatus (in: Biesalski HK (Hrsg.) : Ernährungsmedizin, Thieme, Stuttgart, 1995:13-18)
- [50] Pirlich M, Selberg O, Böker K, Schwarze M, Müller MJ: The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis, *Hepatology*, 1996, 24: 1422-1427
- [51] Heymsfield SB, Wang Z, Visser M, Gallagher D, Pierson RN: Techniques used in the measurement of body composition: overview (BIA), *Am J Clin Nutr*, 1996, 64 (Suppl): 478S-484S
- [52] Harris JA, Benedict FG: A biometric study of basal metabolism in man, publication no. 270 Carnegie Intitute of Washington D:C:, 1919
- [53] Flatt: An estimate of the P:O-ratio in man, *Trends in Biochem Sci*, 1984, 9: 466-468
- [54] Takala J, Keinänen O, Väisänen P, Kari A: Measurement of gas exchange in intensive care: laboratory and clinical validation of a new device, *Crit Care Med*, 1989, 17: 1041-1047
- [55] Takala J, Meriläinen O: Handbook of gas exchange and indirect calorimetry
- [56] Jequier E, Felber JP: Indirect calorimetry, *Baillieres Clin Endocrin Metab*, 1987, 1: 911-935
- [57] Ferrannini E: The theoretical bases of indirect calorimetry: a review, *Metabolism*, 1988, 37: 287-301
- [58] Landig J, Erhardt JG, Bode JC, Bode C: Validation and comparison of two computerized methods of obtaining a diet history, *Clin Nutr*, 1998, 17: 113-117
- [59] Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices, *Brit J Surg*, 1973, 60: 646-649
- [60] Druml W, Hörl WH, Stevens PE: Akutes Nierenversagen in der Intensivmedizin: Praktische Diagnostik, *Dialyse Journal*, 1995, 50: 11-14

- [61] Müller MJ, Pirlich M, Balks HJ, Selberg O: Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences, *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1994, 32: 749-758
- [62] Garvin JR, Hughes H, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash Aa, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, Maclaren NK, Palmer JP, Raskin P, Rizza RA, Stern MP: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 1997, 20: 1183-1197
- [63] Sanyal AJ, Freedman AM: Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for the treatment of refractory ascites: a preliminary report [Abstract], *Gastroenterology*, 1992, 16: (Suppl) S 36
- [64] Häussinger D, Maier KP (Hrsg.): TIPS und hepatische Enzephalopathie (Kapitel 4 in: *Hepatische Enzephalopathie*, Thieme-Verlag, 1996: 41-51)
- [65] Jalan R, Gooday R, O'Carroll RE, Redhead DN, Elton RA, Hayes PC: A prospective evaluation of changes in neuropsychological and liver function test following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, *J Hepatol*, 1995, 23: 697-705
- [66] Conn HO: Quantifying the severity of hepatic encephalopathy (in: *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. Conn HO, Bircher J (eds.), Medi-Ed Press, Bloomington, Illinois, 1994, 13-26)
- [67] Weissenborn K, Ennen J, Rückert N, Schomerus H, Dengler R, Manns MP, Hecker H: The PSE-test: an attempt to standardize neuropsychological assessment of latent portosystemic encephalopathy (PSE), 9th international symposium on ammonia, advances in hepatic encephalopathy and metabolism in liver disease, 1996, 489-494
- [68] Conn HO: The trailmaking and number connection tests in the assessment of mental state in portosystemic encephalopathy, *Am J Dig Dis*, 1977, 22: 541-550
- [69] Schomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Dölle W: Latent portosystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive, *Dig Dis Sci*, 1981, 26: 622-630
- [70] Schomerus H, Weissenborn K, Hecker H, Hamster W, Rückert N: PSE Syndromtest. Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der minimalen portosystemischen Enzephalopathie (PSE), 1999 Sweets & Zeitlinger V.V., Swets Test Services, Frankfurt
- [71] Bjarnason B, Ward R, Peters TJ: The leaky gut of alcoholism, possible route of entry for toxic components, *Lancet*, 1984, 1: 179-182
- [72] Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S: Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage, *Am J Gastroenterology*, 1999, 94: 200-207

- [73] Schäfer C, Schips I, Landig J: Tumor-necrosis-factor and interleukin-6 response of peripheral blood monocytes to low concentrations of lipopolysaccharide in patients with alcoholic liver disease, *Z Gastroenterol*, 1995, 33: 503-508
- [74] Plauth M, Gerstner C, Schütz T, Roske AE, v.Baehr V, Volk HD, Lochs H: Pathogenesis of protein-energy malnutrition in liver cirrhosis: role of pro- and antiinflammatory cytokines [Abstract], *Clin Nutr*, 1998, 17 (Suppl. 1): 65
- [75] Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Nöldge G, Perarnau JM, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein KH, Langer M, Gerok W: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding, *New Engl J Med*, 1994, 330: 165-171
- [76] Tamaki A, Golby M, Orloff MJ: Effects of side-to-side portocaval shunt on hepatic hemodynamics and metabolism, *Surg Forum*, 1968, 19: 324-326
- [77] Orloff MJ: Pathogenesis and surgical treatment of intractable ascites associated with alcoholic cirrhosis, *Ann NY Acad Sci*, 1970, 170: 213-238
- [78] Conn HO: TIPSS-State of the art, *Hepatology*, 1993, 17: 148-157
- [79] Prijatmoko DWI, Strauss BJG, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, Katz B, Colman J, Jones P, Korman MG: Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis, role of body composition analysis, *Gastroenterology*, 1993, 105: 1839-1845
- [80] McCullough AJ, Mullen KD, Smanik EJ, Tabaa M, Szauter K: Nutritional therapy and liver disease, *Gastroenterol Clin North Am*, 1989, 18: 618-643
- [81] Bland MJ, Altman DG: Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading, *Lancet*, 1995, 346: 1085-1087
- [80] McCullough, Mullen: Nutritional therapy and liver disease, *Gastroenterol Clin North Am*, 1989, 18: 619-643
- [82] Shizgal HM: Validation of the measurement of body composition from whole body bioelektric impedance, *Infusionstherapie*, 1990, 17 (Suppl 3): 67-74
- [83] Schober, Mariß: Total body water, extra cellular water, plasma volume and total body potassium in cirrhosis of the liver, *Klin Wochenschr*, 1976, 57: 757-761
- [84] Lindemann: Hypokalemia: causes, consequences and correction, *Am J Med Sci*, 1976, 272: 5-17
- [85] Ginès P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J, Hoyos M, Viladomiu L, Rimola A, Morillas R, Salmerón JM, Ginès A, Esteban R, Rodés J: Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites, *N Engl J Med*, 1991, 325: 829-835

- [86] Gimson AES, Ramage JK, Hayllar K, Harrison PM, Williams R, Westaby D: Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices, *Lancet*, 1993, 342: 391-394
- [87] Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Müller MJ: ESPEN-guidelines for nutrition in liver disease and transplantation, *Clin Nutr*, 1997, 16: 43-55
- [88] Wahren, Felig: Splanchnic and peripheral glucose and amino acid metabolism in diabetes mellitus, *J Clin Invest*, 1972, 51: 1870-1875
- [89] Guglielmi FW, Mastronuzzi T, De Marco M, Laddaga L, Panella C, Francavilla A: Oxidative metabolism in cirrhotic patients: effects of malnutrition, *Hepatology*, 1992, 18: 1144-1149
- [90] Addolorato G, Capristo E, Greco AV, Caputo F, Stefanini GF, Gasbarrini G: three months of abstinence from alcohol normalizes energy expenditure and substrate oxidation in alcoholics: a longitudinal study, *Am J Gastroenterol*, 1998, 93: 2476-2481
- [91] Campillo B, Bories PN, Leluan M, Pornin B, Devanlay M, Fouet P: Short-term changes in energy metabolism after 1 month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhotic patients, *Metabolism*, 1995, 44: 765-770
- [92] McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan: Comparative measurements of fluid compartments and body cell mass in cirrhosis [Abstract], *Gastroenterology*, 1991, 100: 537
- [93] Kondrup J, Müller MJ: Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease, *J Hepatol*, 1997, 27: 239-247
- [94] Rosen HM, Soeters PB, James JH, Hodgman J, Fisher JE: Influences of exogenous intake and nitrogen balance on plasma and brain aromatic amino acid concentrations, *Metabolism*, 1978, 27: 393-404
- [95] Baron A, Gulberg V, Sauter G, Waggershäuser T, Reiser M, Gerbes AL: Effects of transjugular intrahepatic portosystemic Shunt (TIPS) on quantitative liver function, *Hepato-Gastroenterology*, 1998, 45: 2315-2321
- [96] Oehler G, Grüngreiff K: Hepatische Enzephalopathie-Fragen aus der ärztlichen Praxis in: Dr Falk Broschüren, Freiburg, 1998
- [97] Elisaf, Siamopoulos: Mechanisms of hypophosphataemia in alcoholic patients, *Int J Clin Pract*, 1997, 51: 501-503
- [98] Long RG, Varghese Z, Skinner RK, Wills MR, Sherlock S: Phosphate metabolism in chronic liver disease, *Clin Chimica Acta*, 1978, 87: 353-358
- [99] Gerok W, Schölmerich H: Kapitel „Aszites“ in Gerok W, Blum HE: *Hepatology*, 2. Auflage 1995, Urban & Schwarzenberg, München, 288-302

- [100] Creutzfeldt W, Hartmann H, Nauck M, Stöckmann F: Liver disease and glucose homeostasis in: Bianchi L, Gerok W, Landmann L, Sickonger K, Stalder GA (Hrsg.): Liver in metabolic diseases pp. Boston MTP, 1983: 221-234
- [101] Petrides A, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G: Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis, *Hepatology*, 1994, 20
- [102] Sanyal AJ, Freedman AM: Portosystemic encephalopathy (PSE) following transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): a controled study [Abstract], *Hepatology*, 1992, 16: (Suppl) 85 A
- [103] Moore FD, Oleson KH, McMurrey JD Parker JD, Ball MR, Boyden CM: The body cell mass and its supporting environment, Philadelphia, Pensylvania, WB Saunders, 1963

Abbildungsverzeichnis

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Hierarchie der Begriffe des Energiestoffwechsels (nach Müller [17])..... | 11 |
| Abbildung 2: Synopsis der Ganzkörperkaliummessung und der BCM_{TBP} -Berechnung..... | 20 |
| Abbildung 3: Boxplotdarstellung des Körpergewichts von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 36 |
| Abbildung 4: Boxplotdarstellung des Body mass index (BMI) von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;..... | 37 |
| Abbildung 5: Lean body mass (LBM_{FORBES}) von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 38 |
| Abbildung 6: Boxplotdarstellung des Phasenwinkel α von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 39 |
| Abbildung 7: Boxplotdarstellung der BCM_{BIA} nach der Herstellerformel bei bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 40 |
| Abbildung 8: Boxplotdarstellung des Anteil der BCM_{BIA} am Idealgewicht (IG) bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;..... | 41 |
| Abbildung 9: Boxplotdarstellung der Sollwerte des Ganzkörperkaliums nach Watson vor und 6 Monate nach TIPS sowie Istwerte von Patienten vor und 6 Monate nach TIPS; | 42 |
| Abbildung 10: Boxplotdarstellung der prozentualen Erfüllung des Normwertes des Ganzkörperkaliums (TBP) nach Watson vor und 6 Monate nach TIPS; | 43 |
| Abbildung 11: Boxplotdarstellung der Sollwerte der BCM_{TBP} nach McMillan vor und 6 Monate nach TIPS sowie der Istwerte von Patienten vor und 6 Monate nach TIPS;..... | 44 |
| Abbildung 12: Boxplotdarstellung der Armmuskelfläche (AMA) von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;..... | 45 |
| Abbildung 13: Muskelmasse von Kontrollen und Patienten nach Heymsfield vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 46 |
| Abbildung 14: Boxplotdarstellung des Kreatininindex von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 47 |
| Abbildung 15: Boxplotdarstellung des geschätzten Grundumsatzes nach Harris & Benedict (REE_{HB}) von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6, und 12 Monate nach TIPS; | 48 |
| Abbildung 16: Boxplotdarstellung des gemessenen Grundumsatzes (REE_{KALO}) bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS;..... | 49 |
| Abbildung 17: Boxplotdarstellung der Fettoxidationsrate in % des REE_{KALO} bei Kontrollen und bei | |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 50 |
| Abbildung 18: Boxplotdarstellung des REE_{KALO} pro kg KG bei Kontrollen und bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 51 |
| Abbildung 19: Boxplotdarstellung des $REE_{KALO}/kg BCM_{BIA}$ von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 52 |
| Abbildung 20: Boxplotdarstellung der Gesamtkalorienaufnahme von Patienten vor und 6 Monate nach TIPS; | 53 |
| Abbildung 21: Boxplotdarstellung der non-protein-Kalorienaufnahme bei Patienten vor und 6 Monate nach TIPS; | 54 |
| Abbildung 22: Boxplotdarstellung des Quick-Wert der Kontrollen und der Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 59 |
| Abbildung 23: Boxplotdarstellung der NH_3 -Konzentration vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 60 |
| Abbildung 24: Boxplotdarstellung der fT_4 -Konzentration von Kontrollen und Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 64 |
| Abbildung 25: Boxplotdarstellung der ZVT-B-Punktezahl vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 67 |
| Abbildung 26: Boxplotdarstellung der KP-Punktezahl bei Patienten vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 68 |
| Abbildung 27: Boxplotdarstellung der ZST-Punktezahl bei Patienten vor, 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 69 |
| Abbildung 28: Boxplotdarstellung der Psychometrie-Punktesumme der Patienten vor und 1, 6 und 12 Monate nach TIPS; | 70 |
| Abbildung 29: gastroduodenale Permeabilität von gesunden Kontrollen und von Patienten mit Leberzirrhose vor TIPS; | 71 |
| Abbildung 30: intestinale Permeabilität von gesunden Kontrollen und von Patienten mit Leberzirrhose vor TIPS; | 72 |
| Abbildung 31: Korrelation des portal-venösen Druckgradienten mit der renalen Saccharoseausscheidung | 73 |
| Abbildung 32: porto-venöser Druckgradient vor und 6 Monate nach TIPS und gastroduodenale Permeabilität vor, 1 und 6 Monate nach TIPS | 73 |
| Abbildung 33: porto-venöser Druckgradient vor und 6 Monate nach TIPS und intestinale Permeabilität vor, 1 und 6 Monate nach TIPS | 74 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 34: Bland-Altman-Darstellung der Übereinstimmung der BCM_{BIA} berechnet mittels Herstellerformel vs. mittels der Formel von Lautz; | 79 |
| Abbildung 35: kumulatives Überleben nach TIPS in Abhängigkeit vom CHILD-Stadium | 83 |
| Abbildung 36: kumulatives Überleben nach TIPS in Abhängigkeit vom CHILD-Stadium | 91 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)..... | 5 |
| Tabelle 2: Terminologie Körperzusammensetzung (nach Morgan et al. [18]) | 9 |
| Tabelle 3: Terminologie Energiehaushalt..... | 10 |
| Tabelle 4: Untersuchungsprotokoll..... | 14 |
| Tabelle 5: Normbereiche Leberwerte | 27 |
| Tabelle 6 : Nierenfunktionsparameter-Normbereiche | 28 |
| Tabelle 7: Schilddrüsenhormone-Normbereiche | 28 |
| Tabelle 8: ADA-Klassifikation der Blutglukosekonzentration | 29 |
| Tabelle 9: Testwertung der psychometrischen Tests | 31 |
| Tabelle 10: gastrointestinaler Permeabilitätstest-Testsubstanzen..... | 32 |
| Tabelle 11: Konzentrationen der internen Eichlösungen für die Darmpermeabilitätstests | 33 |
| Tabelle 12: TBP-Ergebnisse | 43 |
| Tabelle 13: Ergebnisse spezifischer REE | 51 |
| Tabelle 14: Ergebnisse Energiebilanz..... | 55 |
| Tabelle 15: Verteilung der CHILD- Stadien nach TIPS | 56 |
| Tabelle 16: Parameter der Leberläsion-Ergebnisse | 57 |
| Tabelle 17: Parameter der Cholestase-Ergebnisse | 57 |
| Tabelle 18: Lebersyntheseparameter-Ergebnisse | 58 |
| Tabelle 19: Ergebnisse Nierenfunktionsparameter | 62 |
| Tabelle 20: Schilddrüsenfunktionsergebnisse..... | 63 |
| Tabelle 21: Verteilung der Nüchternblutglukose bei Patienten vor und 1, 6 und 12 Monate post-TIPS | 65 |
| Tabelle 22: Ergebnisse der oralen Glukosetoleranz | 66 |
| Tabelle 23: Einstufung der Organfunktionen bzw. -teilkfunktionen nach TIPS..... | 96 |

Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt folgenden Personen und Institutionen, ohne die diese Arbeit nicht hätte vollendet werden können:

Dr. rer. nat. Tatjana Schütz für ihre unschätzbare freundschaftliche Hilfe und ihre ständige Diskussionsbereitschaft in organisatorischen und sachlichen Fragen

Prof. Dr. med. Mathias Plauth für die Vergabe des Themas und seine wissenschaftliche Beratung

Prof. Dr. med. Herbert Lochs für die Protektion der Abläufe als Direktor der IV. Medizinischen Klinik der Charité

allen Ärztinnen, Ärzten, Schwestern und Pflegern der Inneren Station 1/2 der IV. Medizinischen Klinik der Charité für ihre Kooperation und organisatorische Hilfsbereitschaft

Dr. ing. Stefan Ertl und dem Institut für Nuklearmedizin des Klinikums Buch für die Ganzkörperkaliummessungen und den Beistand in methodischen Fragen

Dr. rer. nat. Sabine Bühner und dem endokrinologischen Stoffwechsellabor der IV. Medizinischen Klinik der Charité für die Durchführung der Darmpermeabilitätstests und die Beratung in methodischen Fragen

Prof. Dr. med. Paul Romaniuk und der Radiologischen Abteilung der Charité für die TIPS-Implantation und die angiographische Betreuung der Patienten

Prof. Dr. med. Klaus Wernecke und dem Institut für medizinische Biometrie der Charité für die statistische Beratung

meinen Eltern Ingrid und Axel Gebhardt für ihre elterliche und wirtschaftliche Unterstützung

Frau Ulrike Duckstein, Frau Nora Schleyer, Frau Astrid Plieth, Frau Julia Hoeffe und Frau Katrin Rohner für ihren freundschaftlichen Rat

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Deborah Patricia Gebhardt, geboren am 02.12.1973 in Gehrden, an Eides statt, daß die vorliegende Dissertationsschrift von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfaßt wurde, keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und daß die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 04.04.2000

Deborah Gebhardt